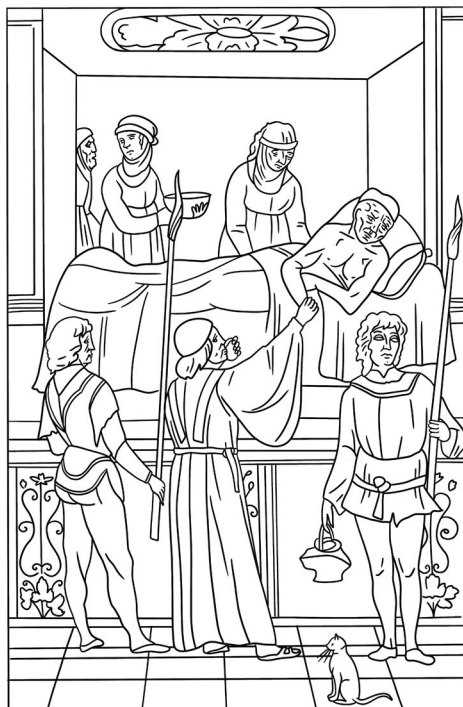


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
3.2023

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)
n.lazareva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 27.03.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

3.2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы пульмонологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher's address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)
n.lazareva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 27.03.2023

Format 60×90 1/8. The total circulation
is 9 000 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

3.2023

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of pulmonology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова, Т.В. Глушкова,
С.Н. Скорняков**

Респираторные нарушения при постковидном синдроме

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Н.В. Трушенко, А.А. Столяревич, Б.Г. Андриуков,
Г.С. Нуралиева, Н.А. Царева, Б.Б. Лавгинова,
С.Н. Авдеев**

Ошибки при использовании различных видов ингаляционных устройств в реальной клинической практике

**Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин,
С.А. Кармановская, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына,
Г.В. Кузнецова, Д.А. Герасименко, Е.В. Аникина**

Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений

**Л.А. Акулкина, А.А. Щепалина, А.С. Моисеев,
М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, С.В. Моисеев**

Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование

**Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, А.Э. Эргешов,
А.С. Зайцева, Е.А. Шергина, Е.Н. Адамовская**

Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких

**А.А. Зайцев, И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова,
И.А. Викторова**

Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом

В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова

Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**О.М. Гордеева, А.Д. Егорова, Я.О. Чесалина,
Е.М. Грецов, Л.А. Семенова, Н.Л. Карпина,
И.В. Сивокосов**

Сложный случай дифференциальной диагностики частичного ателектаза легкого

EDITORIAL ARTICLE

**203 Igor V. Leshchenko, Natalia A. Esaulova,
Tatyana V. Glushkova, Sergey N. Skorniyakov**
Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome

ORIGINAL ARTICLES

**210 Natalia V. Trushenko, Anna A. Stoliarevich,
Boris G. Andriukov, Galiya S. Nuralieva,
Natalya A. Tsareva, Baina B. Lavginova,
Sergey N. Avdeev**
Assessment of inhalation technique in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

**217 Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova, Ilya S. Shpagin,
Svetlana A. Karmanovskaya, Evgenij M. Loktin,
Anastasiya A. Rukavitsyna, Galina V. Kuznetsova,
Dmitriy A. Gerasimenko, Ekaterina V. Anikina**
Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations

**224 Larisa A. Akulkina, Anastasia A. Shchepalina,
Alexey S. Moiseev, Mikhail Yu. Brovko,
Victoria I. Sholomova, Sergey V. Moiseev**
Interstitial pneumonia with autoimmune features: monocentric prospective study

**230 Evgeniy I. Shchepikhin, Eugene I. Shmelev,
Atadzhan E. Ergeshov, Anna S. Zaytseva,
Elena A. Shergina, Evgeniya N. Adamovskaya**
Possibilities of non-invasive diagnosis of fibrotic phenotype of interstitial lung diseases

**236 Andrey A. Zaitsev, Igor V. Leshchenko,
Natalia A. Esaulova, Inna A. Viktorova**
Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis

243 Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova
Efficacy and safety of patients immunization with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies

CASE REPORT

**248 Olga M. Gordeeva, Anna D. Egorova, Yana O. Chesalina,
Evgeniy M. Gretcov, Lyudmila A. Semenova,
Natalia L. Karpina, Ilya V. Sivokozov**
Difficult case of differential diagnosis of partial lung atelectasis. Case report

ОБЗОРЫ

REVIEWS

**М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, А.А. Сперанская,
И.В. Двораковская**
Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких.
Дискуссионные аспекты проблемы

**255 Mikhail M. Ilkovich, Lubov N. Novikova,
Aleksandra A. Speranskaya, Ivetta V. Dvorakovskaya**
Progressive fibrosing lung disease. Discussion aspects
of the problem: A review

В.В. Салухов, М.Ш. Шамхалова, А.В. Дуганова
Кардиоренальные эффекты финеренона и его место
в терапии хронической болезни почек у пациентов
с сахарным диабетом 2-го типа

**261 Vladimir V. Salukhov, Minara S. Shamkhalova,
Alla V. Duganova**
Finerenone cardiorenal effects and its placement in
treatment of chronic kidney disease in patients with type 2
diabetes mellitus: A review

**Е.Л. Головина, И.Р. Гришкевич, О.Е. Ваизова,
Ю.Г. Самойлова, Д.В. Подчиненова, М.В. Матвеева,
Д.А. Кудлай**
Генетические аспекты клинической эффективности
агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

**274 Evgenya L. Golovina, Ivan R. Grishkevich,
Olga E. Vaizova, Iuliia G. Samoilova,
Darja V. Podchinenova, Mariia V. Matveeva,
Dmitry A. Kudlay**
Genetic aspects of type 1 glucagon peptide agonists
clinical efficacy: A review

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

А.Г. Чучалин, Е.В. Бобков
«Болезни сердца» профессора Д.Д. Плетнева
(к переизданию монографии Д.Д. Плетнева
«Болезни сердца», 1936 г.)

279 Alexander G. Chuchalin, Eugeny V. Bobkov
Heart Diseases by Professor Dmitry D. Pletnev
(for the reprint of D.D. Pletnev's monograph
“Heart Diseases”, 1936)

Респираторные нарушения при постковидном синдроме

И.В. Лешенко^{✉1-3}, Н.А. Эсаулова^{1,3}, Т.В. Глушкова², С.Н. Скорняков^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ООО «Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить функциональное состояние респираторной системы и эффективность терапевтической тактики бронхообструктивного синдрома (БОС) у пациентов в постковидном периоде.

Материалы и методы. Двухцентровое когортное проспективное исследование включало 10 456 и 89 больных. В комплексную оценку респираторной системы входили клиничко-лабораторные и функциональные данные, включающие спирометрию, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO). Терапия БОС состояла из назначения суспензии будесонида или экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата/формотерола.

Результаты. Частота БОС в когорте составила 72% (7497 больных). В 13% ($n=974$) случаев впервые диагностирована бронхиальная астма, в 4,4% ($n=328$) – хроническая обструктивная болезнь легких. Определены факторы риска развития БОС и снижения DLCO в постковидном периоде. В группе комплексного инструментального обследования функции легких определено отсутствие нарушений спирометрических данных и показателей, определяемых при бодиплетизмографии.

Заключение. Факторами риска БОС в постковидном периоде являются атопия, частые острые респираторные инфекции в анамнезе, курение, эозинофилия крови, среднетяжелая и тяжелая формы COVID-19. Показано преимущество фиксированной комбинации – экстрамелкодисперсного дозированного аэрозольного ингалятора беклометазона дипропионата/формотерола в режиме MART по сравнению с небулизированными суспензией будесонида + раствор сальбутамола при лечении БОС. Установлены факторы риска нарушения DLCO: перенесенный тяжелый COVID-19, госпитализация в отделение интенсивной терапии, потребность в дополнительной кислородной поддержке.

Ключевые слова: постковидный синдром, респираторные нарушения, бронхообструктивный синдром, диффузионная способность легких

Для цитирования: Лешенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., Скорняков С.Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. Терапевтический архив. 2023;95(3):203–209. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202072

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome

Igor V. Leshchenko^{✉1-3}, Natalia A. Esaulova^{1,3}, Tatyana V. Glushkova², Sergey N. Skornyakov^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Ural Research Institute of Phthysipulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthysipulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia;

³LLC “Medical Association “New Hospital”, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. Assess the functional state of respiratory system and effectiveness of therapeutic tactics for broncho-obstructive syndrome (BOS) in patients in the post-COVID period.

Materials and methods. A two-center cohort prospective study included 10 456 and 89 patients, respectively. A comprehensive assessment of the respiratory system included clinical, laboratory and functional data, spirometry, body plethysmography, and a study of diffusive capacity of the lungs (DLCO). Therapy consisted of budesonide suspension or fixed combination beclomethasone dipropionate/formoterol (EMD BDP/FORM).

Results. The frequency of BOS in the cohort was 72% (7497 patients). In 13% ($n=974$) of cases, bronchial asthma was diagnosed for the first time, in 4.4% ($n=328$) – chronic obstructive pulmonary disease. Risk factors for the development and decrease in DLCO in the post-COVID period were identified. In the group of complex instrumental examination of lung function, the absence of violations of spirometric data and indicators determined by body plethysmography was determined.

Conclusion. Risk factors for BOS in post-COVID period are atopy, a history of frequent acute respiratory infections, smoking, blood eosinophilia, moderate and severe forms of COVID-19. The advantage of a fixed combination of EMD BDP/FORM in MART mode compared with nebulized suspension budesonide + solution of salbutamol in treatment of BOS was shown. Risk factors for DLCO disorders were established: severe COVID-19, hospitalization in the intensive care unit, the need for additional oxygen therapy.

Keywords: post-COVID-19 syndrome, respiratory disorders, virus-induced bronchoobstructive syndrome, DLCO

For citation: Leshchenko IV, Esaulova NA, Glushkova TV, Skornyakov SN. Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):203–209. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202072

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лешенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, глав. науч. сотр. Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ, науч. рук. клиники ООО «МО «Новая больница». Тел.: +7(343)246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1620-7159

Эсаулова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. пульмонологическим отд-нием ООО «МО «Новая больница». ORCID: 0000-0001-9565-3570

Глушкова Татьяна Валерьевна – врач-пульмонолог Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0002-5693-5097

✉ Igor V. Leshchenko. E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1620-7159

Natalia A. Esaulova. ORCID: 0000-0001-9565-3570

Tatyana V. Glushkova. ORCID: 0000-0002-5693-5097

Введение

Общая характеристика респираторных нарушений в постковидном периоде

Респираторные проявления постковидного синдрома являются наиболее часто регистрируемыми последствиями перенесенной COVID-19 [1]. В частности, учеными Королевского колледжа в Лондоне изучены данные 336 652 человек, перенесших COVID-19, и определены 3 основных типа постковидного синдрома, для одного из которых характерны преимущественно респираторные проявления [2]. Респираторные вирусы, в том числе коронавирусы и грипп, считаются одними из основных факторов, способных вызывать бронхообструктивный синдром (БОС). Важным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних дыхательных путей при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева [3, 4]. В отношении взаимосвязи Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) и БОС в постковидном периоде в литературе существуют разногласия, и однозначного вывода сделать пока не представляется возможным [5, 6].

По данным метаанализа, частота нарушения уровня форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и общей емкости легких через 6 и 12 мес определялась в 13 и 5% случаев для ФЖЕЛ и 17 и 11% для общей емкости легких соответственно [7]. Согласно заявлению Европейского респираторного общества, посвященному длительному наблюдению за COVID-19, распространенность нарушения диффузионной способности легких (ДСЛ), измеренной по монооксиду углерода (DLCO), колеблется от 40 до 65%, а также акцентируется внимание на важности оценки таких показателей, как альвеолярный объем (VA) и коэффициент переноса (KCO, DLCO/VA) [8].

Цель исследования – оценить функциональное состояние респираторной системы и эффективность терапевтической тактики при БОС у пациентов в постковидном периоде.

Задачами исследования являлись определение частоты развития БОС в постковидном периоде и возможность коррекции, а также определение функциональных признаков нарушений газообменной функции легких.

Материалы и методы

Двухцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование проводилось на базе центра респираторной реабилитации ООО «Медицинское объединение “Новая больница”» г. Екатеринбурга в период с июля 2020 по декабрь 2022 г. и в УНИИФ – филиал ФГБУ НМИЦ ФПИ в период с мая 2021 по декабрь 2022 г.

Пациенты распределены на 2 группы в зависимости от исследуемых респираторных функций в каждом центре. Определялись респираторные нарушения на основании клинических, лабораторных и функциональных показателей.

Критерии включения в исследование:

- больные, перенесшие COVID-19 с поражением легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, характерным для COVID-19;

- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие в анамнезе или на момент осмотра хронических заболеваний органов дыхания;
- декомпенсация хронических заболеваний на момент включения в исследование;
- несогласие пациента на участие в исследовании.

Дизайн работы одобрен на заседаниях локального этического комитета МО «Новая больница» и УНИИФ.

В ЦРП НБ обследованы 10 456 пациентов, средний возраст $48,1 \pm 7,6$ года, из них 6259 (59,8%) женщин и 4197 (40,1%) мужчин. Анализировались анамнестические сведения о тяжести перенесенной инфекции COVID-19 (по данным выписных эпикризов), частота развития ОРВИ и симптомы атопии в анамнезе, статус курения. Определяли спирометрические показатели, количество эозинофилов в периферической крови, применяли опросник Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5). О наличии БОС судили на основании жалоб, объективных данных и функциональных методов исследования [9–11].

В УНИИФ функциональное исследование респираторной системы выполнено через 6 и 12 мес от первых симптомов COVID-19 на 176 (132–195) и 370-й (364–386) дни соответственно и включало спирометрию, бодиплетизмографию и определение DLCO. Под наблюдением находились 89 пациентов в возрасте 61 (55–68) года, перенесших среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19 и распределенных на 2 группы в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19.

Все исследования выполнены в соответствии с национальными и международными требованиями, а также с учетом правил проведения обследований в период пандемии [9–11].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы StatTech v. 2.8 и прикладных программ Excel-2019. Количественные показатели оценивали по соответствию нормальному распределению. При нормальном распределении результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – средняя ошибка средней арифметической. При отсутствии нормального распределения результаты представлены медианой (Me) и нижним и верхним квартилями ($Q1$ – $Q3$). Результаты двух групп сравнивались с помощью U -критерия Манна–Уитни, критерия хи-квадрат Пирсона и t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$. С учетом наличия 4 групп сравнения использовалась поправка Бонферрони.

Результаты

Пациенты, обратившиеся в ЦРП НБ ($n=10\,456$) с июня 2020 г., испытывали разнообразные симптомы со стороны различных органов и систем. Наиболее часто встречающейся клинической проблемой после перенесенного COVID-19 среди пациентов, обратившихся в ЦРП НБ, стало развитие БОС. Частота развития БОС была выше в группе пациентов, перенесших среднетяжелую или тяжелую формы заболевания (72%). Все пациенты с БОС (7497 пациен-

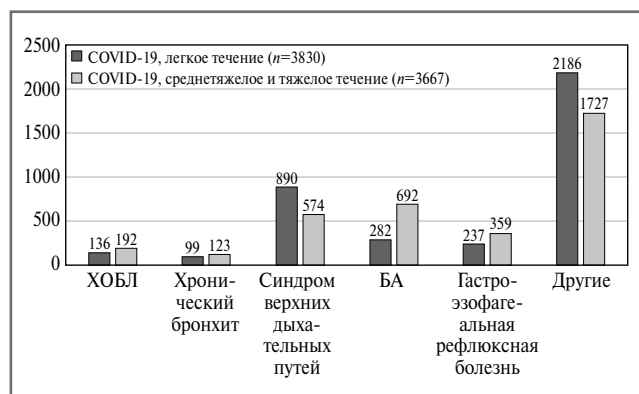


Рис. 1. Распределение больных с впервые диагностированными респираторными заболеваниями в постковидном периоде (n=7497).

Fig. 1. Distribution of patients with newly diagnosed respiratory diseases in the post-COVID period (n=7497).

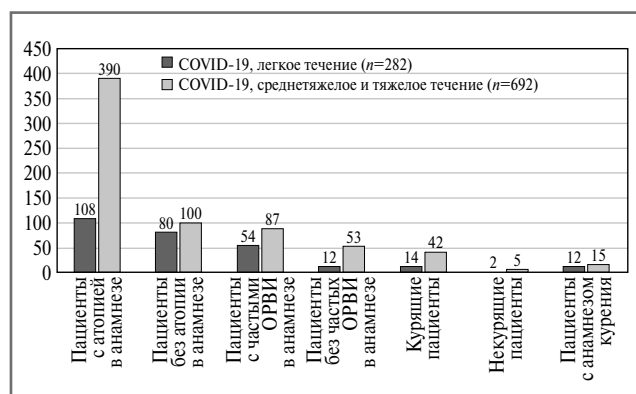


Рис. 2. Распределение больных с диагностированной БА в постковидном периоде, перенесших COVID-19 различной тяжести, с учетом факторов риска (n=974).

Fig. 2. Distribution of patients, who underwent COVID-19 of varying severity, diagnosed, depending on the risk factors (n=974).

Таблица 1. Характеристика больных с учетом тяжести перенесенного COVID-19 и количества эозинофилов в периферической крови

Table 1. Characteristics of patients taking into account the severity of the transferred COVID-19 and the number of eosinophils in the peripheral blood

1-я группа, n=3245		2-я группа, n=4252	
ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ 100 мкг/6 мкг в режиме MART		Суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер	
эозинофилы <150 кл/мкл	эозинофилы ≥150 кл/мкл	эозинофилы <150 кл/мкл	эозинофилы ≥150 кл/мкл
1-а группа (n=1780), COVID-19 легкого течения без респираторной поддержки	1-6 группа (n=1465), COVID-19 среднего и тяжелого течения с любым видом респираторной поддержки	2-а группа (n=2050), COVID-19 легкого течения без респираторной поддержки	2-6 группа (n=2202), COVID-19 среднего и тяжелого течения с любым видом респираторной поддержки

Примечание. MART – Maintenance And Reliever Therapy.

тов) рандомизированы в 2 группы в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19, наличия респираторной поддержки и уровня эозинофилов периферической крови и прошли 3 последовательных лечебных этапа.

Выбор терапии БОС на всех лечебных периодах определялся свойствами самого препарата и средства его доставки. В качестве лечебной терапии выбраны лекарственные препараты с эквивалентной респираторной фракцией: суспензия будесонида (БУД) и экстрамелкодисперсный дозированный аэрозоль беклометазона/формотерола (ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ) 100 мкг/6 мкг [12, 13].

Характеристика пациентов, включенных в исследование в ЦРР НБ, представлена в табл. 1.

Определено, что факторами риска БОС являются астма и частые ОРВИ в анамнезе, курение на текущее время и тяжелое течение острой фазы COVID-19. На частоту развития БОС в постковидном периоде оказал влияние уровень эозинофилов периферической крови, в большей степени при тяжелом течении COVID-19. Впервые диагностированные заболевания с БОС отражены на рис. 1. В том числе бронхиальная астма (БА) выявлена у 13% пациентов (n=974), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 4,4% (n=328).

Распределение больных с впервые диагностированной БА в постковидном периоде, перенесших COVID-19 различной тяжести, с учетом факторов риска показано на рис. 2.

Выявлена закономерность, что БА впервые диагностирована в 3,5 раза больше у больных с анамnestическими сведениями об астме после COVID-19 среднего и тяжелого течения с любым видом респираторной поддержки. Факт наличия курения на текущий момент также увеличивал риск развития БОС и впервые диагностированной БА в 1,5 раза. Частота ОРВИ и наличие факта курения в анамнезе значительно не влияли на развитие БА у больных в постковидном периоде. На основании клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» 2021 г. пациентам с диагностированной БА назначалась терапия бронхолитическими препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами [9, 10, 12, 13].

Результаты лечения в изучаемых группах больных оценивали по частоте применения по потребности БДП/ФОРМ в 1-й группе и сальбутамола (САЛ) во 2-й группе, данных спирометрического исследования и с помощью опросника ACQ-5. Приведенные параметры эффективности терапии впервые диагностированной БА в постковидном периоде оценивали на 3-м лечебном периоде (8–24-я неделя). Данные показаны в табл. 2.

Среди 89 включенных в исследование больных на базе УНИИФ 36% (n=37) составили мужчины. Среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19 перенесли 55% (n=49) и 45% (n=40) соответственно. Значимых различий между группами пациентов по демографическому распределению и данным коморбидной патологии не выявлено.

Таблица 2. Результаты терапии впервые диагностированной БА в постковидном периоде (n=974), M±m

Table 2. Results of therapy for newly diagnosed bronchial asthma in the post-COVID period (n=974), M±m

Группы больных		А. ОФВ ₁ , л, при первичном обращении	Б. ОФВ ₁ , л, на 24-й неделе терапии	В. ФЖЕЛ, л, при первичном обращении	Г. ФЖЕЛ, л, на 24-й неделе терапии	Д. АСQ-5 при первичном обращении, баллы	Е. АСQ-5 на 24-й неделе, баллы	Ж. Количество ингаляций «по требованию» при первичном обращении	З. Количество ингаляций «по требованию» на 24-й неделе терапии
1-я группа, ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ, n=3254	1.1. Эозинофилы <150 кл/мкл	2,21±0,19	2,37±0,29	2,75±0,62	2,79±0,58	1,5±0,11	0,4±0,13, P _{Д-Е} *	2,83±0,32	0,62±0,29, P _{Ж-З} *
	1.2. Эозинофилы ≥150 кл/мкл	2,32±0,22	2,79±0,19, P _{А-Б} *, P _{1.1-1.2} **	2,82±0,55	2,81±0,60	1,5±0,18	0,3±0,14, P _{Д-Е} *	2,92±0,33	0,92±0,13, P _{Ж-З} *, P _{1.1-1.2} **
2-я группа, суспензия БУД + раствор САЛ через небулайзер, n=4252	2.1. Эозинофилы <150 кл/мкл	2,19±0,15	2,31±0,17	2,61±0,57	2,76±0,48	1,4±0,12	1,9±0,15, P _{2.1-2.2} **, P ₁₋₂ ***	2,92±0,33	1,92±0,21, P ₁₋₂ ***
	2.2. Эозинофилы ≥150 кл/мкл	2,24±0,24	2,49±0,21, P _{А-Б} *, P _{2.1-2.2} **, P ₁₋₂ ***	2,67±0,60	2,72±0,50	1,5±0,12	1,7±0,14, P _{2.1-2.2} **, P ₁₋₂ ***	2,92±0,33	2,1±0,15

*p<0,05 – достоверные различия показателей в группах между началом лечения и через 24 нед, **p<0,05 – достоверные различия показателей между подгруппами 1.1 и 1.2 внутри одной группы лечения по количеству эозинофилов, ***p<0,05 – достоверные различия показателей в подгруппах 1.1 и 1.2 между группами лечения; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Определены различия, связанные с особенностями течения COVID-19 в остром периоде заболевания. Пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, имели больший объем поражения легких: 75 (62–75)% против 40 (25–50)% соответственно, чаще госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также нуждались в проведении высокопоточной кислородотерапии (ВПО) по сравнению с пациентами, перенесшими заболевание в среднетяжелой форме (p<0,005).

Снижения показателей, измеренных методами спирометрии и бодиплетизмографии на 176 (132–195) и 370-й (364–386) дни постковидного периода, не зарегистрировано независимо от тяжести перенесенной COVID-19.

Выявленные функциональные нарушения у пациентов через 6 и 12 мес от первых симптомов COVID-19 представлены снижением уровня DLCO в 94 и 85% случаях соответственно и отражены в табл. 3.

Медиана уровня DLCO составила 62 (52–71) и 67 (59–78)% на 176 (132–195) и 370-й (364–386) дни исследования соответственно независимо от тяжести COVID-19.

Среди пациентов с зарегистрированным нарушением ДСЛ отмечены более низкие показатели уровня DLCO у пациентов, перенесших заболевание в тяжелой форме, по сравнению с больными, перенесшими COVID-19 в среднетяжелой форме.

При изучении распространенности значимого нарушения ДСЛ зарегистрировано DLCO<60% у 46% (n=23) и 24,4% (n=10) больных через 6 и 12 мес. Медиана DLCO составила 52 (47–57) и 57 (51–57)% соответственно, преимущественно у пациентов, перенесших заболевание в тяжелой форме (p>0,05).

На рис. 3 представлены соотношения уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости пребывания в ОРИТ в остром периоде заболевания.

Соотношения уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости проведения ВПО в остром периоде заболевания отражены на рис. 4.

Таблица 3. Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов через 6 и 12 мес от первых симптомов COVID-19 в зависимости от тяжести перенесенного заболевания

Table 3. Results of a functional study of the respiratory system in patients after 6 and 12 months from the onset of acute symptoms of COVID-19, depending on the severity of the disease

Тяжесть COVID-19	DLCO, % долж.	DLCO<80% долж.	DLCO/VA, % долж.
Через 6 мес, на 176-й (132–195) день			
Среднетяжелая форма, n=25	78 (58–73)	70 (56–72), n=24	82 (78–87)
Тяжелая форма, n=25	59 (52–68)	58 (51–62), n=23	77 (70–86)
p*	0,08	0,03	0,09
Через 12 мес, на 370-й (364–386) день			
Среднетяжелая форма, n=16	71 (59–77)	69 (58–73), n=14	86 (82–90)
Тяжелая форма, n=25	66 (59–78)	64 (57–73), n=21	87 (80–98)
p*	0,75	0,42	0,08

*Различия показателей между среднетяжелой и тяжелой формами статистически значимы при p<0,05.

Обсуждение

Понимание основных респираторных нарушений, являющихся составной частью постковидного синдрома, находится в прямой зависимости от численности проведенных исследований, посвященных данной проблеме.

В нашем исследовании особое внимание уделялось респираторным последствиям COVID-19, в частности

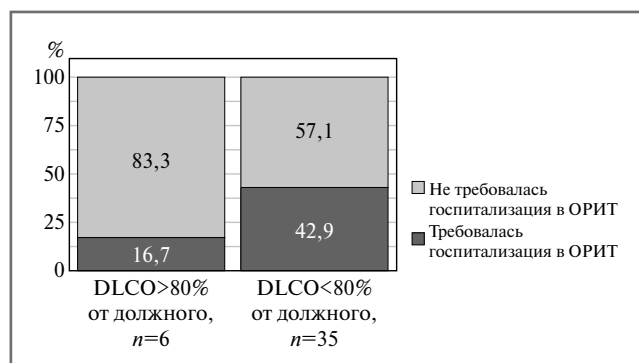


Рис. 3. Соотношение уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости пребывания в ОРИТ в остром периоде заболевания.

Fig. 3. Correlation of DLCO levels measured at 12 months from the onset of COVID-19 symptoms and the required Intensive Care Units stay during the acute period of the disease.

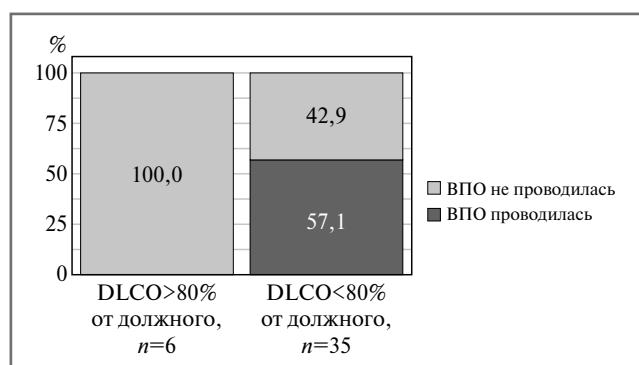


Рис. 4. Соотношения уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости проведения ВПО в остром периоде ($p < 0.05$).

Fig. 4. Correlation of DLCO levels measured after 12 months from the onset of COVID-19 symptoms and the required high-flow oxygen therapy in the acute period of disease ($p < 0.05$).

развитию БОС и его медикаментозной коррекции. По данным литературных источников, при тяжелом течении COVID-19 частота развития БОС достоверно выше, чем при легком течении, и сохранение симптомов наблюдается у 47,1% респондентов в периоде от 4 до 24 нед после перенесенного COVID-19 [14]. По нашим данным, БОС впервые диагностирован у 71,8% больных в течение от 2 до 8 нед после перенесенного COVID-19 в тяжелой форме. Нами установлена зависимость развития БОС в постковидном периоде от наличия атопии, частых ОРВИ в анамнезе до перенесенной COVID-19, статуса курения на текущее время, числа эозинофилов периферической крови и тяжести течения острой фазы COVID-19. В публикациях подчеркивается рост заболеваемости «новыми» болезнями у пациентов, перенесших COVID-19 [14–16]. Установлено, что среди пациентов с впервые выявленным БОС в постковидном периоде у 13% впервые диагностирована БА ($n=974$), у 4,4% больных – ХОБЛ ($n=328$) и у 19,5% – синдром верхних дыхательных путей ($n=1464$). По данным метаанализа через 6 и 12 мес после выздоровления частота снижения DLCO составляла 39 и 31% соответственно [7]. Этими же авторами также подчеркивается отсутствие нормализации

DLCO спустя год наблюдения [7]. Среди факторов, влияющих на прогноз дальнейшего функционального состояния респираторной системы, особое внимание уделяется тяжести перенесенной COVID-19. При оценке факторов риска в метарегрессионном анализе отмечена зависимость снижения DLCO только для пациентов, перенесших критическое течение COVID-19 [7]. В работе, выполненной через 366 (363–369) дней, у 96 (49,0%) больных, завершивших стационарное лечение тяжелой формы COVID-19, зарегистрировано снижение DLCO < 80% [15]. Тяжелая форма COVID-19 отмечена и как один из трех основных факторов риска формирования остаточных изменений в легочной ткани через 240 дней после завершения стационарного лечения COVID-19 наряду с DLCO < 80% от должного и дополнительной кислородной поддержкой в остром периоде заболевания (ВПО, инвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких) [16]. В другом исследовании, изучающем уровень DLCO, медиана показателя через 6 и 12 мес после завершения стационарного лечения COVID-19 составила 76 (68–90) и 88 (78–101)% соответственно [17]. В проведенном нами исследовании уровень DLCO составил 62 (52–71) и 67 (59–78)% через 6 и 12 мес соответственно, что позволяет оценить результаты как совпадающие по тенденции к улучшению при сравнении с ранее приведенным исследованием, но не позволяет делать выводы о нормализации показателя. Снижение КСО (DLCO/VA) через 6 мес у пациентов, перенесших тяжелую форму, отражает тяжесть диффузного альвеолярного повреждения у данной категории больных и позволяет косвенно судить о большем значении повреждения микроциркуляторного русла. Аналогичный вывод приводят авторы другого 12-месячного наблюдения, акцентируя внимание на преимущественном нарушении диффузии газов у больных с тяжелой формой COVID-19, тогда как при легкой форме происходит снижение вентилируемых пространств [18]. Тяжесть диффузного альвеолярного повреждения, микро- и макротромбозы, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в остром периоде заболевания, а также признаки длительно персистирующего воспаления в легочной ткани способствуют нарушению диффузионно-перфузионного соотношения в постковидном периоде и определяют дальнейшее развитие постковидного синдрома [19–21].

Анализ проведенного функционального исследования респираторной системы находившихся под наблюдением пациентов совпадает с выводами других исследователей о значимости тяжелой формы COVID-19, а также важности учета фактов пребывания в ОРИТ и проведения ВПО для дальнейшего прогноза риска развития постковидного синдрома.

Понимание патогенетических основ заболевания позволяет предполагать масштаб развивающегося повреждающего действия SARS-CoV-2 при тяжелой форме COVID-19, что находит дальнейшее отражение в респираторных проявлениях постковидного синдрома.

В лечебной деятельности врача любой терапевтической специальности могут возникнуть трудности в выборе лечебной тактики БОС, так как единого лечебного алгоритма на сегодняшний день не существует. Однако синдром, являющийся типичным для таких заболеваний, как БА и ХОБЛ, требует стандартного подхода при назначении терапии в соответствии с имеющимися актуальными клиническими рекомендациями [9, 10, 12, 13, 22].

При определении лечебной тактики БОС важно учитывать не только характеристики и противовоспалительную активность молекулы лекарственного препарата, но и

особенности средства доставки лекарственного вещества: респираторная фракция, легочная депозиция и т.д. По нашим данным, эффективность терапии на 8–24-й неделе наблюдения отличалась в лечебных группах сравнения: отмечалось достоверно значимое клинико-функциональное улучшение в первой группе (ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ) по сравнению со второй, а также внутри каждой лечебной группы. В первой лечебной группе (ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ), в подгруппе с уровнем эозинофилов ≥ 150 кл/мкл, достоверно снизилось количество ингаляций «по потребности» в 2 раза по сравнению с подгруппой, где уровень эозинофилов периферической крови составил < 150 кл/мкл. Полученные результаты о развитии БОС в постковидном периоде коррелируют с выводами других исследователей о значимости тяжести течения COVID-19, а также важности учета анамнестических данных и фактов риска каждого пациента.

Заключение

Течение постковидного синдрома часто сопровождается развитием респираторных нарушений, в частности БОС, лечение которого требует системного и обоснованного подхода. Установлены факторы риска развития БОС, а именно: число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл/мкл, частые ОРВИ и атопия в анамнезе, курение и тяжесть перенесенной COVID-19. Определен оптимальный лечебный алгоритм БОС у больных с постковидным синдромом. Наиболее значимым функциональным показателем при оценке респираторной функции у больных с постковидным синдромом является DLCO. Тяжелая форма COVID-19, особенности течения острого периода заболевания (ОРИТ, ВПО) повышают риск респираторных нарушений при постковидном синдроме и сохраняющегося не менее 12 мес падения DLCO, что может иметь отдаленные последствия для качества жизни пациентов, а также общего уровня здоровья в будущем.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ООО «МО «Новая больница» и УНИИФ – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ, Протокол №1 от 10.01.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of LLC “Medical Association “New Hospital” and Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious, Protocol №1, 10.01.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
БОС – бронхообструктивный синдром
БУД – суспензия будесонида
ВПО – высокочастотная оксигенотерапия
ДСЛ – диффузионная способность легких
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
САЛ – сальбутамол
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

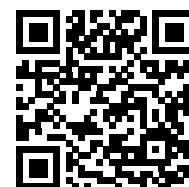
ЦРР НБ – центр респираторной реабилитации ООО «Медицинское объединение «Новая больница»
ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ – экстрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор беклометазона/формотерола
ACQ-5 – опросник Asthma Control Questionnaire-5
DLCO – диффузионная способность легких, измеренная по монооксиду углерода
KCO (DLCO/VA) – коэффициент переноса
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus-2
VA – альвеолярный объем

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Canas LS, Molteni E, Deng J, et al. Profiling post-COVID syndrome across different variants of SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2022. DOI:10.1101/2022.07.28.22278159
- Woodruff P, Bhakta N, Fahy J. Asthma: Pathogenesis and Phenotypes. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6-th ed. 2016; p. 713–30.
- Song WJ, Hui CKM, Hull JH, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: Role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):533–44. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00125-9
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00031-X
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
- Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19:

- a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022;23(1):233. DOI:10.1186/s12931-022-02163-x
8. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J.* 2022;60(2):2102174. DOI:10.1183/13993003.02174-2021
 9. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 04.02.2022 [Clinical recommendations "Bronchial asthma" 2021. Russian Respiratory Society (RRS). Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Accessed: 05.01.2023 (in Russian)].
 10. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 04.01.2023.
 11. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 Версия 1.1. от 19.05.2020. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 05.01.2023 [Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic Version 1.1. from 19.05.2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Accessed: 05.01.2023 (in Russian)].
 12. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2021;31(5):613-26 [Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):613-26 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
 13. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов. *Пульмонология.* 2019;29(5):632-6 [Avdeev SA, Aisanov ZR, Arkhipov VV, et al. A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion. *Pulmonologiya.* 2019;29(5):632-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-5-632-636
 14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
 15. Bellan M, Baricich A, Patrucco F, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):22666. DOI:10.1038/s41598-021-01215-4
 16. Stewart I, Jacob J, George PM, et al. Residual Lung Abnormalities Following COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022. DOI:10.1164/rccm.202203-0564OC
 17. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:747754. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
 18. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2021;106709. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106709
 19. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022;54(1):1473-87. DOI:10.1080/07853890.2022.2076901
 20. Dhawan RT, Gopalan D, Howard L, et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):107-16. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30407-0
 21. Nazerian Y, Ghasemi M, Yassaghi Y, et al. Role of SARS-CoV-2-induced cytokine storm in multi-organ failure: Molecular pathways and potential therapeutic options. *Int Immunopharmacol.* 2022;113(Pt B):109428. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109428
 22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed: 15.01.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

Ошибки при использовании различных видов ингаляционных устройств в реальной клинической практике

Н.В. Трушенко^{1,2}, А.А. Столяревич³, Б.Г. Андриюков⁴, Г.С. Нуралиева^{1,2}, Н.А. Царева^{1,2}, Б.Б. Лавгинова¹, С.Н. Авдеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение техники ингаляций при использовании различных видов ингаляционных устройств у пациентов с различными бронхообструктивными заболеваниями в реальной клинической практике.

Материалы и методы. У 110 человек со стажем использования ингаляторов более 1 мес оценивались ошибки в технике ингаляции при ее демонстрации пациентом по специальным чек-листам. У всех собраны данные по клиническим характеристикам основного заболевания, сопутствующей патологии, профилю образования, выполнена спирометрия, проведена оценка контроля астмы по ACQ-5 и удовлетворенности ингаляционным устройством по PASAPQ.

Результаты. Всего 80,9% пациентов принимали дозированные аэрозольные ингаляторы, 20,9% – капсульные порошковые ингаляторы (ПИ), 21,8% – мультидозные ПИ, 22,7% – жидкостной ингалятор. Неправильная техника ингаляции выявлена у 80,9%, 48,3% совершали 3 и более ошибки. Наибольшее число ошибок пациенты допускали при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов ($2 \pm 1,6$), наименьшее – при применении жидкостного ингалятора ($0,68 \pm 0,7$; $p=0,003$). Возраст, диагноз, стаж заболевания и использования ингаляторов, профиль образования, наличие родственников, использующих ингаляторы, не влияли на технику ингаляций. При этом женский пол, одновременное использование различных типов ингаляторов увеличивали частоту ошибок, а проведение инструктажа по технике ингаляции их сокращало. Достоверная взаимосвязь выявлена между числом ошибок и объемом форсированного выдоха за 1 с, форсированной жизненной емкостью легких, выраженностью одышки по mMRC и уровнем контроля астмы. При использовании мультидозного ПИ ошибка при активации ингалятора ассоциировалась с увеличением частоты обострений основного заболевания ($r=0,57$; $p=0,003$).

Заключение. Таким образом, в реальной практике у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями часто встречаются ошибки в технике ингаляций, оказывающие существенное влияние на клинические симптомы и функциональные показатели. Значимое влияние на технику ингаляций оказывает число одновременно используемых типов ингаляторов, а также обучение пациентов.

Ключевые слова: техника ингаляций, ингаляторы, дозированные аэрозольные ингаляторы, порошковые ингаляторы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ

Для цитирования: Трушенко Н.В., Столяревич А.А., Андриюков Б.Г., Нуралиева Г.С., Царева Н.А., Лавгинова Б.Б., Авдеев С.Н. Ошибки при использовании различных видов ингаляционных устройств в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2023;95(3):210–216. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202151

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of inhalation technique in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Natalia V. Trushenko^{1,2}, Anna A. Stoliarevich³, Boris G. Andriukov⁴, Galiya S. Nuralieva^{1,2}, Natalya A. Tsareva^{1,2}, Baina B. Lavginova¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Federal Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia;

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Central State Medical Academy Presidential Administration, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Investigate inhalation techniques using different inhalers types and their effect on the course of disease.

Materials and methods. This cross-sectional study included 110 patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease using the inhaler at least one month. Inhaler errors performed during demonstration were evaluated for each patient and entered in the check-lists. We also collected information about co-morbidities, education, mMRC dyspnea score, rate of exacerbations, and performed spirometry.

Results. 80.9% of patients used metered-dose inhaler, 20.9% – single-dose and 21.8% – multiple-dose dry powder inhaler, 22.7% – soft-mist inhaler. Inhaler errors were made by 80.9% patients. The mean number of mistakes in metered-dose inhaler use was 2 ± 1.6 , single-dose powder inhaler – 1.5 ± 1.3 , multiple-dose dry powder inhaler – 1.25 ± 1.4 , soft-mist inhaler – 0.68 ± 0.7 ($p=0.003$). Age, diagnosis, duration of disease, education level, inhalers usage by relatives have no influence on the inhalation technique. A number of errors was related to female gender ($p=0.007$) and usage of more than 2 inhalers ($r=0.3$, $p=0.002$), previous instruction about inhalation technique ($r=0.3$, $p=0.001$). On the other hand, there were correlations between the number of errors and degree of bronchial obstruction, asthma control, severity of dyspnea by mMRC score, exacerbation rate.

Conclusion. Patients with bronchoobstructive diseases perform many inhaler errors, that substantially influences the severity and course of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: inhaler technique, metered dose inhalers, dry powder inhalers, errors, aerosols, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, COPD

For citation: Trushenko NV, Stoliarevich AA, Andriukov BG, Nuralieva GS, Tsareva NA, Lavginova BB, Avdeev SN. Assessment of inhalation technique in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):210–216. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202151

Информация об авторах / Information about the authors

✉Трушенко Наталья Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. клин. лаб. ФГБУ «НИИ пульмонологии». Тел.: +7(495)-609-14-00; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0685-4133

✉Natalia V. Trushenko. E-mail: trushenko.natalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0685-4133

Введение

Ингаляционный путь доставки лекарственных препаратов является основным в лечении obstructивных заболеваний органов дыхания. На сегодняшний день мы располагаем широким выбором ингаляционных устройств доставки: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы (ПИ), которые, в свою очередь, разделяются на одно- и мультидозные, резервуарные и блистерные, а также жидкостные ингаляторы (soft-mix). При этом как технологии высвобождения активного вещества, так и конструкция самих устройств продолжают совершенствоваться [1–3].

Правильная техника использования ингаляторов является неотъемлемым условием эффективности ингаляционной терапии [4–6]. К последствиям ошибок при использовании ингаляторов относятся усиление клинической симптоматики, увеличение частоты обострений и прогрессирование функциональных нарушений при хронической obstructивной болезни легких (ХОБЛ) [7, 8], а также увеличение частоты обострений и снижение контроля над бронхиальной астмой (БА) [7, 9–11].

В зависимости от типа устройств ошибки встречаются с разной частотой: при использовании ДАИ 48–94,3% пациентов совершают критические ошибки [4, 7, 9, 12–15], при использовании ПИ – 13–82,3% [4, 7, 9, 12, 14, 15]. Данные о влиянии таких факторов, как возраст, уровень образования, наличие предшествующего обучения правильной технике ингаляции, одновременное использование ингаляторов разных типов, наличие сопутствующих заболеваний, социоэкономический статус, на технику ингаляций противоречивы [11, 16–21].

На сегодняшний день ограничено число данных по распространенности и клинической значимости ошибок в технике ингаляций при использовании различных ингаляторов в условиях реальной клинической практики Российской Федерации.

Цель исследования – изучение техники ингаляций при использовании различных видов ингаляционных устройств у пациентов с obstructивными заболеваниями в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с obstructивными заболеваниями, использующие ингалятор не менее 1 мес в течение года до включения в исследование. Пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с диагнозом: ХОБЛ, БА, сочетание ХОБЛ и БА и другая патология (bronхоэктатическая болезнь, интерстициальные заболевания легких).

В ходе исследования оценивался стаж заболевания, выраженность одышки по шкале mMRC (modified Medical Research Council), контроль БА оценивался по качественным критериям GINA и вопроснику по оценке контроля астмы ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Проведена оценка частоты обострений основного заболевания, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний, нарушений зрения и подвижности мелких суставов кистей. Отмечалась длительность использования различных типов ингаляторов и число ингаляций в день, данные об уровне (высшее/среднее) и профиле образования, проведение инструктажа по технике ингаляций в анамнезе.

Всем участникам проводилась оценка насыщения артериальной крови кислородом, спирометрия с бронходилатационным тестом.

Ошибки оценивались по чек-листам, разработанным международными экспертами для каждого типа ингаляторов, при демонстрации пациентами процесса ингаляции [3, 10, 15, 22].

Удовлетворенность ингалятором пациентов оценивали по шкале PASAPQ (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire) [15, 23–25], состоящей из 14 вопросов, посвященных производительности устройства, удобству использования и общей удовлетворенности ингалятором [15].

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялась медиана и интерквартильный размах. При сравнении двух независимых выборок, имеющих нормальное распределение, применялся непарный критерий Стьюдента с учетом

Столяревич Анна Александровна – клин. ординатор ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина»

Андриуков Борис Геннадьевич – клин. ординатор, каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА

Нуралиева Галия Сериковна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-4726-4906

Царева Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0001-9357-4924

Лавгинова Баина Баатровна – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1254-6863

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. клин. отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-5999-2150

Anna A. Stoliarevich

Boris G. Andriukov

Galiya S. Nuralieva. ORCID: 0000-0002-4726-4906

Natalya A. Tsareva. ORCID: 0000-0001-9357-4924

Baina B. Lavginova. ORCID: 0000-0003-1254-6863

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с разными диагнозами**Table 1. Baseline characteristics of the patients in different groups**

Характеристики	ХОБЛ	БА	Перекрест БА-ХОБЛ	Другая патология
Возраст, лет	68,9±9,4	60,9±16,7	65,2±10,5	55,3±19,3
Мужчины/женщины	24 (85,7%)/4 (14,3%)	18 (31,6%)/39 (68,4%)	11 (64,7%)/6 (35,3%)	4 (50%)/4 (50%)
Стаж заболевания, лет	6,8±7,3	16,9±13,7	13,4±11,2	14,5±21,3
Стаж использования ингалятора, лет	5,8±6,5	10,6±12,3	7,6±5,3	5,4±6,9
Кратность ингаляций в день	7,2±5,2	5,3±3	6,8±5	3,3±2,5
mMRC, баллы	2,82±1,2*	1,47±1,5*#	2,82±1,5#	1,88±1,6
ОФВ ₁ , л	1,5±0,7*	2,0±1,1*#	1,4±0,8#	1,9±0,7
ОФВ ₁ , % от долж.	54,1±21,9*	73,0±24,4*#	48,9±24,2#	66,7±32,1
ФЖЕЛ, л	2,7±0,9	3,0±1,3	2,6±1,0	2,3±1,2
ФЖЕЛ, % от долж.	75,6±26	85,0±22,8	71,1±21,2	72,9±34,3
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от долж.	56,2±15,3*	70,0±13,2*#	53,6±14,7#	80,2±7,4
Коэффициент бронхиальной дилатации, %	16,8±14,4	13,4±14,8	10,3±7,7	-7,0±11,8
Сердечно-сосудистые заболевания, %	71,4	63,2	70,6	37,5
Неврологические заболевания, %	17,9	22,8	17,6	12,5
Нарушение подвижности суставов кистей, %	25,0	12,3	0	12,5
Нарушения зрения, %	28,6	15,8	29,4	0

*Достоверные различия ($p<0,05$) между пациентами с БА и ХОБЛ; #достоверные различия ($p<0,05$) между пациентами с БА и сочетанным диагнозом.

равности дисперсий. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, применялись критерии Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Значения $p<0,05$ считались статистически значимыми. Анализ полученных данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS.

Результаты

Общая характеристика. В ходе исследования отобрали 110 пациентов: 57 больных БА (51,8%), 28 больных ХОБЛ (25,5%), 17 пациентов с синдромом перекреста БА и ХОБЛ (15,5%) и 8 пациентов с другими заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом (7,3%). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 86 (78,2%) человек уровень образования был высшим, преобладали пациенты с техническим профилем образования (43 человека – 50%).

Пациенты с БА отличались большим стажем заболевания и длительностью использования ингаляторов, у них была достоверно ниже интенсивность одышки по mMRC в сравнении с группой ХОБЛ ($p<0,001$) и перекрестом БА-ХОБЛ ($p=0,003$). Пациенты с ХОБЛ отличались большей тяжестью бронхиальной обструкции по сравнению с больными БА ($p=0,001$) и больными с перекрестом ХОБЛ-БА ($p=0,002$).

Большинство пациентов (81 человек – 73,6%) были обучены правильной технике ингаляции медицинскими работниками, преимущественно пульмонологами. Более 1/2 (63%) пациентов пользовались только одним типом ингаляторов, двумя разными ингаляторами пользовались 32 (29,1%) человека, одновременно 3 разных ингалятора использовали 9 (8,2%) человек.

Среди пациентов с БА преобладали больные с тяжелым течением заболевания (50,9%) и отсутствием контроля (70,2%). Реже встречались пациенты со средней (38,6%) и легкой (10,5%) степенью тяжести, с частичным (21,1%) и полным (8,8%) контролем БА. В группе ХОБЛ около 1/2 составили пациенты с тяжелой степенью тяжести (53,6%), в равной степени представлены пациенты со средней и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания (17,9%), легкая степень тяжести – у 10,7% больных.

Большинство пациентов использовали ДАИ (80,9% – 89 человек), 22,7% (25 человек) использовали жидкостной ингалятор, 21,8% (24 человека) – мультидозный ПИ, 20,9% (23 человека) применяли однодозный ПИ.

Пациенты, использующие разные типы ингаляционных устройств, достоверно не отличались между собой по возрасту, уровню образования, стажу использования ингалятора, функциональным показателям. Удовлетворенность от использования ингалятора по PASAPQ была примерно на одном уровне и достаточно высока независимо от типа используемого ингалятора.

Ошибки при использовании различных средств доставки. Абсолютное большинство – 89 (80,9%) пациентов совершали ошибки в технике ингаляций: 1–2 ошибки – 46 (41,8%) пациентов, 3 и более ошибки – 43 (39,1%) пациента.

Правильная техника ингаляции встречалась примерно с равной частотой в группе ДАИ (21,3%), однодозного ПИ (21,7%) и мультидозного ПИ (23,3%). В группе, использовавшей жидкостной ингалятор, доля пациентов, применявших ингалятор правильно, была достоверно выше ($p<0,001$); рис. 1.

Пациенты, использующие ДАИ, совершали наибольшее число ошибок ($2\pm1,6$), несколько реже ошибки встречались

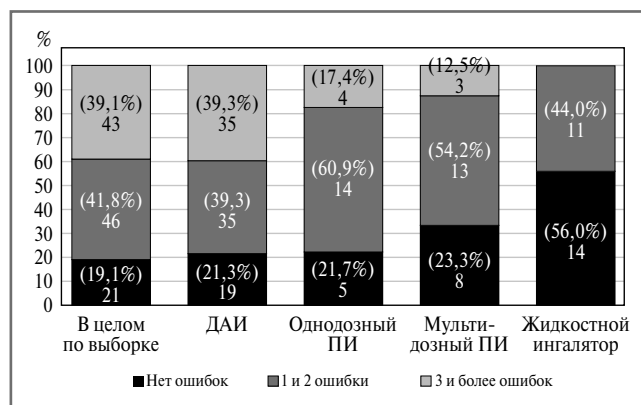


Рис. 1. Частота ошибок при использовании разного типа ингаляционных устройств.

Fig. 1. Frequency of errors in inhalation technique for different devices.

при использовании однодозных ПИ ($1,5 \pm 1,3$), мультидозных ПИ ($1,25 \pm 1,4$), достоверно меньшее число ошибок отмечалось среди больных, принимающих жидкостной ингалятор ($0,68 \pm 0,7$; $p=0,003$).

Наиболее частыми ошибками оказались: для ДАИ – слишком высокая скорость вдоха (47,2%), отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха (29,2%); для жидкостного ингалятора – недостаточная глубина и слишком высокая скорость вдоха (36%), отсутствие синхронности начала вдоха и активации ингалятора (16%), отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха (16%); для однодозного ПИ – недостаточная скорость вдоха (47,8%), неправильная активация (30,4%), отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха (30,4%); для мультидозного ПИ – недостаточная скорость вдоха (33,3%), отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха (20,8%), отсутствие выдоха перед ингаляцией (16,7%).

В ходе исследования обнаружено, что пациенты женского пола совершали достоверно больше ошибок при использовании ДАИ, чем мужчины (в среднем 2,5 и 1,6 ошибки соответственно; $p=0,007$).

На суммарное число ошибок в технике ингаляций оказывало влияние и число одновременно используемых типов ингаляторов ($r=0,3$; $p=0,002$). Предшествующее обучение пациента правильной технике ингаляций влияло на частоту отдельных ошибок при использовании ДАИ: отсутствие задержки дыхания ($r=-0,28$; $p=0,007$) и несоответствие числа нажатий числу вдохов ($r=-0,34$; $p=0,001$).

Диагноз, сопутствующие заболевания, возраст, уровень и профиль образования, социальный статус, наличие родственников, также использующих ингаляторы, стаж заболевания и опыт использования ингалятора не влияли на число ошибок.

Удовлетворенность пациентов от использования ингаляторов по PASAPQ была связана со степенью тяжести астмы (при использовании мультидозного ПИ $r=0,6$; $p=0,013$), уровнем контроля астмы по ACQ-5 (при использовании мультидозного ПИ $r=-0,65$; $p=0,006$), степенью тяжести ХОБЛ (при использовании жидкостного ингалятора $r=0,54$; $p=0,047$), выраженностью одышки по mMRC (при использовании ДАИ $r=0,28$, $p=0,012$; жидкостного ингалятора $r=0,44$, $p=0,04$; мультидозного ПИ $r=0,46$; $p=0,03$).

Влияние ошибок в технике ингаляций на течение заболевания. В ходе статистического анализа показано, как число ошибок при использовании различных типов ингаляторов влияет на течение основного заболевания.

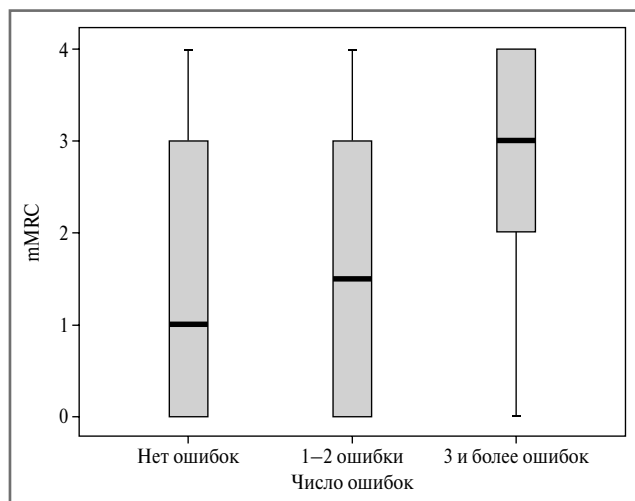


Рис. 2. Зависимость оценки одышки по шкале mMRC от числа ошибок в технике ингаляций [медиана (интерквартильный размах)].

Fig. 2. The relationship between intensity of dyspnea (mMRC) and inhalation technique.

Выборка была разделена на 3 группы: пациенты, использующие ингалятор правильно, – группа 1; пациенты, допускающие 1–2 ошибки, – группа 2; пациенты, совершающие 3 и более ошибок, – группа 3. Между группами 1 и 2 не выявлено достоверных различий как по клиническим симптомам, так и по функциональным параметрам, в то время как между группами 2 и 3 выявлены достоверные различия по балльной оценке одышки (mMRC), результатам спирометрии. Тяжесть одышки по шкале mMRC была достоверно выше среди пациентов с числом ошибок в технике ингаляции более 3 ($p=0,001$); **рис. 2.** В группе с наибольшим числом ошибок также были достоверно ниже показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ ($p=0,001$) и форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ ($p<0,01$); **рис. 3.** В ходе корреляционного анализа выявлена положительная связь между суммарным числом ошибок в технике ингаляций и выраженностью одышки по mMRC ($r=0,31$; $p=0,001$) и отрицательная связь между суммарным числом ошибок и уровнем контроля БА по ACQ-5 ($r=-0,25$; $p=0,028$), показателями функции внешнего дыхания: ОФВ₁, л ($r=-0,27$; $p=0,01$); ОФВ₁, % от долж. ($r=-0,27$; $p=0,009$), ФЖЕЛ, л ($r=-0,27$; $p=0,01$) и ФЖЕЛ, % от долж. ($r=-0,28$; $p=0,006$).

В группе пациентов, использующих ДАИ, обнаружена прямая зависимость между общим числом ошибок и баллами по шкале mMRC ($r=0,27$; $p=0,011$) и отрицательная связь с ОФВ₁, % от долж. ($r=-0,25$; $p=0,042$).

При применении однодозного ПИ недостаточная глубина вдоха коррелировала с тяжестью одышки по mMRC ($r=0,45$; $p=0,03$), ассоциировалась с более низкими показателями спирометрии: ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,57$; $p=0,02$), ОФВ₁, % от долж. ($r=-0,52$; $p=0,03$).

При использовании мультидозного ПИ несоответствие числа активаций ингалятора числу вдохов пациента коррелировало с баллами по mMRC ($r=0,41$; $p=0,046$) и числом обострений основного заболевания ($r=0,57$; $p=0,003$).

Между общим числом ошибок при использовании жидкостного ингалятора и ОФВ₁, %, обнаружена обратная корреляционная связь ($r=-0,27$; $p=0,009$), «отсутствие выдоха перед ингаляцией» коррелировало с частотой обострений основного заболевания ($r=0,63$; $p=0,001$).

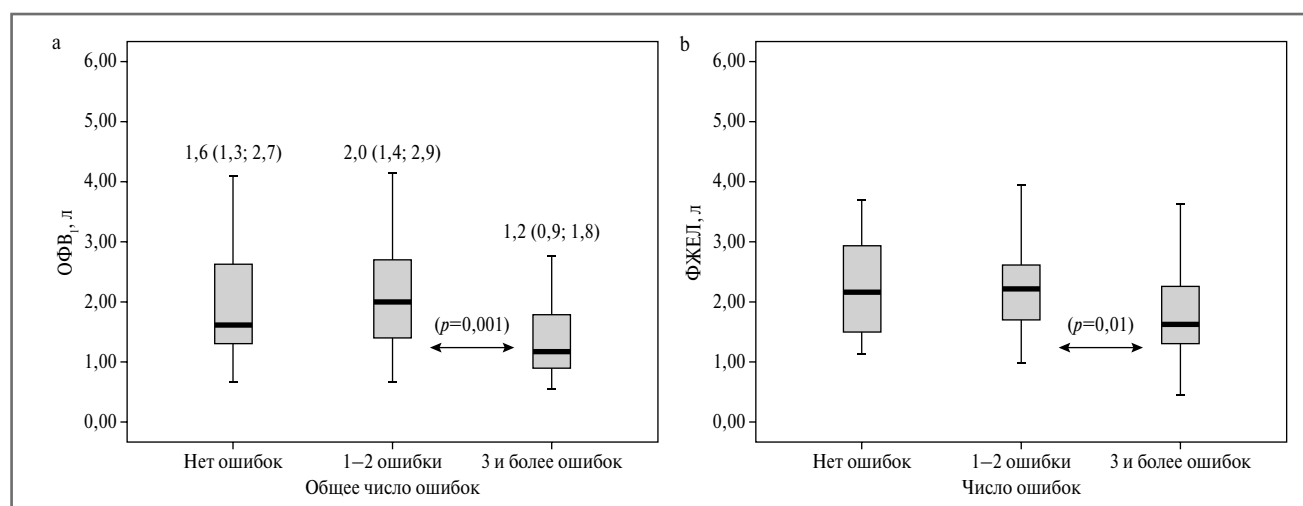


Рис. 3. Показатели функции дыхания в зависимости от числа допущенных ошибок: а – ОФВ₁, л; б – ФЖЕЛ, л. Представлены медианы (интерквартильный размах).

Fig. 3. Relationship between results of functional tests and errors in inhalation technique.

Обсуждение

Полученные нами результаты подтвердили высокую распространенность неправильной техники ингаляций в реальной клинической практике: 80% пациентов совершили как минимум одну ошибку при демонстрации привычного метода использования ингалятора. При этом наибольшее число ошибок допустили пациенты, пользующиеся самым распространенным устройством доставки – ДАИ, что подтверждается и в ходе других исследований [7, 21].

При анализе техники ингаляций для различных типов ингаляционных устройств выявлено, что частота ошибок при использовании ДАИ и ДПИ достоверно не отличалась и была достоверно выше, чем при использовании жидкостного ингалятора.

По характеру ошибок в технике ингаляций полученные нами результаты соответствуют данным литературы. Наиболее частой ошибкой при использовании ДАИ является недостаточная глубина и длительность вдоха, а при применении ПИ – неправильная активация устройства и недостаточная сила вдоха [7, 8, 26, 27].

Для оптимизации ингаляционной терапии следует учитывать ряд факторов, оказывающих влияние на технику ингаляций. В ходе настоящего исследования показано, что женский пол, наличие предшествующего инструктажа, а также использование одновременно нескольких ингаляторов разного типа существенно влияют на число ошибок при выполнении ингаляции. Ухудшение техники ингаляций при использовании нескольких ингаляторов одновременно [16], а также влияние предшествующего обучения медицинскими работниками на технику ингаляций подтверждают многие исследования [16, 22, 26, 28, 29].

Однако многие факторы, которые не оказывали существенного влияния на технику ингаляций в рамках данного исследования, оказались значимыми по результатам других работ. Ряд исследований выявил связь ошибок в ингаляционной технике с уровнем образования [18, 22, 30], социальным статусом, числом сопутствующих заболеваний (2 и более) [18], наличием сердечно-сосудистой патологии в анамнезе [30], длительностью использования ингалятора [28, 31]. Согласно некоторым исследованиям пациенты с ХОБЛ совершают больше ошибок, чем пациенты с БА [21, 22].

В отношении влияния других факторов на технику ингаляций имеются противоречивые результаты. Влияние возраста на число ошибок не подтвердилось как в ходе настоящего исследования, так и в ряде других работ [18, 32], хотя существует также несколько публикаций, указывающих на наличие данной связи [22, 33]. Еще одним противоречивым фактором является пол пациентов: некоторые исследования приводят результаты, согласно которым мужчины чаще совершают ошибки в технике ингаляций [31], по другим данным распространенность ошибок при использовании ингаляторов чаще у женщин [33, 34]. В то же время существуют работы, утверждающие, что пол не влияет на технику ингаляций [32].

Неправильная техника ингаляции приводит к существенному снижению эффективности терапии. В ходе настоящего исследования выявлено, что ошибки в технике ингаляций ассоциировались с ухудшением показателей легочной функции, усилением одышки по mMRC, потерей контроля над БА. При этом критичным оказалось наличие 3 и более ошибок. Для ингаляторов, обычно используемых для базисной терапии бронхообструктивных заболеваний (ПИ и жидкостной ингалятор), показана связь между ошибками в технике ингаляций и увеличением частоты обострений.

К подобным результатам пришли и другие исследователи, изучавшие данную проблему. Опубликованы результаты, подтверждающих взаимосвязь техники ингаляции с уровнем контроля астмы [18, 22, 26, 34], уровнем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ [7], частотой обострений [34]. При этом нельзя не упомянуть и исследования, продемонстрировавшие противоположные результаты: отсутствие влияния техники использования ингаляторов на показатели функции внешнего дыхания [22], выраженность одышки по шкале mMRC [22], степень дыхательной недостаточности [22].

Одним из критериев оценки ингаляционного устройства является удовлетворенность пациента по опроснику PASAPQ. Достоверные различия в количественной оценке удовлетворенности между различными видами ингаляционных устройств не выявлены в ходе данного исследования. Однако в ходе корреляционного анализа показано, что у пациентов с более тяжелым течением заболевания по целому ряду характеристик удовлетворенность ингалятором была выше. Удовлетворенность ингалятором не влияла на

число ошибок как в настоящем исследовании, так и в исследовании Р. Choraо и соавт. [32].

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют высокую распространенность ошибок в технике ингаляций при использовании различных видов ингаляторов в реальной клинической практике. На частоту ошибок оказывает влияние целый ряд факторов, включая обучение правильной технике ингаляций, число различных устройств доставки, одновременно используемых пациентом, пол. Достоверно меньшее число ошибок выявлено при использовании жидкостного ингалятора. В свою очередь, техника ингаляций оказывала влияние на клинические проявления БА и ХОБЛ и зависела от ряда функциональных показателей.

Соблюдение техники ингаляции является неотъемлемым компонентом успешной терапии бронхообструктивных заболеваний, и только зная факторы, оказывающие влияние на число ошибок при использовании ингаляторов и последствия этих ошибок, клиницисты смогут минимизировать их число, уделяя должное внимание обучению правильной технике ингаляций.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПИ – порошковые ингаляторы
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
Asthma Control Questionnaire – вопросник по оценке контроля астмы ACQ-5
Modified Medical Research Council – шкала mMRC
Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – шкала PASAPQ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии: монография (Серия монографий Российского респираторного общества по ред. Чучалина). М.: Атмосфера, 2014 [Avdeev SN. Intensivnaia terapiia v pulmonologii: monographiia (Seriiia monographii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva pod red. Chuchalina. Moscow, Atmosfera, 2014 (in Russian))].
2. Capstick T, Clifton I. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(1):91-103. DOI:10.1586/ers.11.89
3. Sanchis J, Corrigan C, Levy M, Viejo J. Inhaler devices – From theory to practice. *Respir Med.* 2013;107(4):495-502. DOI:10.1016/j.rmed.2012.12.007
4. Pothirat C, Chaiwong W, Limsukon A, et al. Real-world observational study of the evaluation of inhaler techniques in asthma patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(2):96-102. DOI:10.12932/ap-210618-0348
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2019). Available at: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD...2019.pdf>. Accessed: 21.06.2019.
6. Global strategy for asthma management and prevention, Online appendix, revised 2019. In: Global Initiative for Asthma. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/content/files/GINA_Appendix_2019_Jun11.pdf. Accessed: 02.03.2021.
7. Gregoriano C, Dieterle T, Breitenstein A, et al. Use and inhalation technique of inhaled medication in patients with asthma and COPD: data from a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2018;19(1). DOI:10.1186/s12931-018-0936-3
8. Vytrisalova M, Hendrychova T, Tousekova T, et al. Breathing Out Completely Before Inhalation: The Most Problematic Step in Application Technique in Patients With Non-Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Pharmacol.* 2019;10. DOI:10.3389/fphar.2019.00241
9. Mebrahtom M, Mesfin N, Gebreyesus H, Teweldemedhin M. Status of metered dose inhaler technique among patients with asthma and its effect on asthma control in Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2019;12(1). DOI:10.1186/s13104-019-4059-9
10. Price D, Román-Rodríguez M, McQueen R, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1071-81.e9. DOI:10.1016/j.jaip.2017.01.004
11. Vargas O, Martinez J, Ibanez M, et al. The Use of Metered-Dose Inhalers in Hospital Environments. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2013;26(5):287-96. DOI:10.1089/jamp.2011.0940
12. AL-Jahdali H, Ahmed A, AL-Harbi A, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):8. DOI:10.1186/1710-1492-9-8
13. Gregory KL, Wilken L, Hart MK. Pulmonary Disease Aerosol Delivery Devices A Guide for Physicians, Nurses, Pharmacists, and Other Health Care Professionals. 3rd ed by the American Association for Respiratory Care. 2017.
14. Melani A, Zanchetta D, Barbato N, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2004;93(5):439-46. DOI:10.1016/s1081-1206(10)61410-x
15. Jahedi L, Downie S, Saini B, et al. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):42-52. DOI:10.1089/jamp.2016.1287

16. Rootmensen G, van Keimpema A, Jansen H, de Haan R. Predictors of Incorrect Inhalation Technique in Patients with Asthma or COPD: A Study Using a Validated Videotaped Scoring Method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23(5):323-8. DOI:10.1089/jamp.2009.0785
17. Usmani O, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018;19(1):10. DOI:10.1186/s12931-017-0710-y
18. Dalcin P, Grutcki D, Laporte P, et al. Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):13-20. DOI:10.1590/s1806-37132014000100003
19. Dolovich M, Ahrens R, Hess D, et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest*. 2005;127(1):335-71. DOI:10.1378/chest.127.1.335
20. Australia NAC: Australian Asthma Handbook, Vol Version 1.1. National Asthma Council Australia, Melbourne, pg. 23. 2015.
21. Souza M, Meneghini A, Ferraz Ê, et al. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):824-31. DOI:10.1590/s1806-37132009000900002
22. Melani A, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930-8. DOI:10.1016/j.rmed.2011.01.005
23. Miravittles M, Montero-Caballero J, Richard F, et al. A cross-sectional study to assess inhalation device handling and patient satisfaction in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;407. DOI:10.2147/copd.s91118
24. Davis K, Su J, González JM, et al. Quantifying the importance of inhaler attributes corresponding to items in the patient satisfaction and preference questionnaire in patients using Combivent Respimat. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):201. DOI:10.1186/s12955-017-0780-z
25. Kozma C, Slaton T, Monz B, et al. Development and Validation of a Patient Satisfaction and Preference Questionnaire for Inhalation Devices. *Treat Respir Med*. 2005;4(1):41-52. DOI:10.2165/00151829-200504010-00005
26. Yildiz F. Importance of Inhaler Device Use Status in the Control of Asthma in Adults: The Asthma Inhaler Treatment Study. *Respir Care*. 2013;59(2):223-30. DOI:10.4187/respcare.02478
27. Khurana A, Dubey K, Goyal A, et al. Correcting inhaler technique decreases severity of obstruction and improves quality of life among patients with obstructive airway disease. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(1):246. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_259_18
28. Martínez Ibán M, Alonso Porcel C, Sánchez Rodríguez L, et al. Effectiveness of a brief educational intervention relating to the correct use of inhalers on the prevention of exacerbation in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *Semergen*. 2019;45(1):15-22 (in Spanish). DOI:10.1016/j.semerg.2018.04.009
29. Camilleri K, Balzan M, Pace Bardon M, et al. Predictors of good inhaler technique in asthma and COPD. 51 Airway Pharmacology and Treatment. 2015. DOI:10.1183/13993003.congress-2015.pa3928
30. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Evaluating inhaler use technique in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1291-8. DOI:10.2147/copd.s85681
31. Westerik J, Carter V, Chrystyn H, et al. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *J Asthma*. 2016;53(3):321-9. DOI:10.3109/02770903.2015.1099160
32. Chorão P, Pereira A, Fonseca J. Inhaler devices in asthma and COPD – An assessment of inhaler technique and patient preferences. *Respir Med*. 2014;108(7):968-75. DOI:10.1016/j.rmed.2014.04.019
33. Freitas Ferreira E, Pascoal A, Silva P, et al. Inhaler training and asthma knowledge are associated with a higher proportion of patients with correct inhaler technique in young but not in elderly asthmatic patients. *J Asthma*. 2019;1-11. DOI:10.1080/02770903.2019.1582063
34. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Hespanhol V, Correia-de-Sousa J. COPD: misuse of inhaler devices in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1209-17. DOI:10.2147/copd.s178040

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021

Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений

Л.А. Шпагина, О.С. Котова[✉], И.С. Шпагин, С.А. Кармановская, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына, Г.В. Кузнецова, Д.А. Герасименко, Е.В. Аникина

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Определить динамику симптомов, функции легких, последующих обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в течение года после обострений, ассоциированных с вирусной инфекцией.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включены больные, госпитализированные с вирус-ассоциированными ($n=60$), бактериальными ($n=60$) и вирусно-бактериальными обострениями ($n=60$) ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ – спирографический критерий. Вирусную этиологию устанавливали при выявлении в лаважной жидкости/мокроте методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени РНК вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синциального вируса, SARS-CoV-2. Оценивали симптомы, функцию легких, обострения ХОБЛ. Обследование проводили на момент госпитализации, через 4 и 52 нед после выписки.

Результаты. Через 52 нед в группе перенесших вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения наблюдали наибольшую скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – 71 (68; 73) мл/год и 69 (67; 72) мл/год в сравнении с 59 (55; 62) мл/год у перенесших бактериальные обострения, низкие значения диффузионной способности легких (DL_{CO}/V_a) – 52,5% (45,1%; 55,8%), 50,2% (44,9%; 56,0%) и 75,3% (72,2%; 80,1%) соответственно, дистанции теста 6-минутной ходьбы, $p<0,01$ по отношению к группе бактериальных обострений. Методом пропорциональных рисков Кокса установлено, что вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения увеличивают вероятность последующих обострений в течение года в 2,4 раза независимо от исходной частоты обострений и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Линейной регрессией определены взаимосвязи с обструктивными нарушениями респираторно-синциального вируса, риновируса, гриппа, с нарушением диффузионной способности – риновирусов, гриппа и SARS-CoV-2.

Заключение. После вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ характеризуется прогрессированием бронхообструкции, снижением DL_{CO} дистанции теста 6-минутной ходьбы, риском последующих обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, респираторная вирусная инфекция

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений. Терапевтический архив. 2023;95(3):217–222. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202086

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova[✉], Ilya S. Shpagin, Svetlana A. Karmanovskaya, Evgenij M. Loktin, Anastasiya A. Rukavitsyna, Galina V. Kuznetsova, Dmitriy A. Gerasimenko, Ekaterina V. Anikina

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To establish symptoms, lung function and to evaluate subsequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during a year after virus-induced COPD exacerbations.

Materials and methods. Patients hospitalized with viral ($n=60$), bacterial ($n=60$) and viral-bacterial ($n=60$) COPD exacerbations were enrolled to single-center prospective observational study. COPD was diagnosed according spirometry criteria. Viral infection was established in bronchoalveolar lavage fluid or sputum by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction for RNA of influenza A and B virus, rhinovirus, respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2. Symptoms, lung function, COPD exacerbations were assessed. Patients were investigated at the hospitalization onset and then 4 and 52 weeks following the discharge from the hospital.

Results. After 52 weeks in viral and viral-bacterial COPD exacerbations groups the rate of forced expiratory volume in one second (FEV1) decline were maximal – 71 (68; 73) ml/year and 69 (67; 72) ml/year versus 59 (55; 62) ml/year after bacterial exacerbations. Low levels of diffusion lung capacity for carbon monoxide (DL_{CO}/V_a) – 52.5% (45.1%; 55.8%), 50.2% (44.9%; 56.0%) and 75.3% (72.2%; 80.1%) respectively, of 6-minute walk distance; $p<0.001$ in relation to bacterial exacerbations. In Cox proportional hazards regression analyses viral and viral-bacterial exacerbations were associated with increased risk of subsequent COPD exacerbations by 2.4 times independent of exacerbations rate before index event and FEV1. In linear regression models the relationships between airflow limitation and respiratory syncytial virus, rhinovirus and influenza virus infection, between low DL_{CO}/V_a and rhinovirus, influenza virus and SARS-CoV-2 infection.

Conclusion. COPD after virus-induced exacerbations were characterized by progression of airflow limitation, low DL_{CO}/V_a , low 6-minute walking test distance, subsequent COPD exacerbations risk.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, respiratory viral infection

For citation: Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Karmanovskaya SA, Loktin EM, Rukavitsyna AA, Kuznetsova GV, Gerasimenko DA, Anikina EV. Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(3):217–222. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202086

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Котова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации. Тел.: +7(905)934-01-18; e-mail: ok526@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0724-1539

[✉]Olga S. Kotova. E-mail: ok526@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0724-1539

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующим необратимым ремоделированием и нарушением функции бронхолегочной системы [1]. В ряду основных причин смерти от хронических неинфекционных заболеваний ХОБЛ занимает 3-й ранг после сердечно-сосудистой и онкологической патологии [2]. Основным механизмом прогрессирования ХОБЛ являются обострения. Обострением считают ухудшение респираторных симптомов, выходящее за рамки обычных ежедневных колебаний, продолжающееся более 2 последовательных суток и требующее интенсификации терапии [1]. Доказана взаимосвязь обострений с риском смерти, инвалидизацией больных, тяжестью ограничения воздушного потока, снижением качества жизни, коморбидными состояниями, увеличением затрат на лечение [3, 4]. Распространенность фенотипа ХОБЛ с обострениями составляет 33,7% [5]. Два обострения легкой или средней тяжести либо одно тяжелое позволяют прогнозировать наличие обострений в последующий год [6]. При этом частота обострений с течением времени может изменяться, что требует поиска дополнительных предикторов [7]. Обострения ХОБЛ неоднородны, различаются по тяжести респираторных нарушений, продолжительности, потребности в терапии, в связи с чем необходимо изучение их фенотипов.

Не менее 36,7% случаев обострений связано с вирусной инфекцией [8]. Несмотря на распространенность и внимание исследователей к проблеме, вирусные обострения ХОБЛ все еще требуют дальнейшего изучения. В частности, недостаточно данных об особенностях влияния вирусных обострений на дальнейшее развитие ХОБЛ.

Цель исследования – определить динамику симптомов, функции легких, оценить последующие обострения ХОБЛ в течение года после обострений, ассоциированных с вирусной инфекцией.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включены больные, госпитализированные с обострением ХОБЛ. Основные исследуемые группы – больные с

вирус-ассоциированными (далее – вирусными; $n=60$) и вирусно-бактериальными обострениями ($n=60$), группа сравнения – с бактериальными обострениями ($n=60$). Диагноз ХОБЛ верифицирован ранее (в стабильную фазу болезни) на основании спирометрического критерия – после ингаляции бронхолитика отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких менее или равно 0,7 [1]. Для определения вирусной этиологии обострения ХОБЛ проводили исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа или мокроты методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени на РНК вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса SARS-CoV-2. Обострения бактериальной этиологии диагностировали на основании преобладания нейтрофилов при цитологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа или мокроты, положительного теста на прокальцитонин иммунохроматографическим методом, выявления бактериального агента стандартным культуральным методом. Случаи относили к вирусно-бактериальным обострениям при наличии одновременно признаков вирусной и бактериальной инфекции.

Критерии включения и невключения представлены в **табл. 1**.

Основные характеристики исследуемых больных даны в **табл. 2**.

Лечение ХОБЛ и обострений соответствовало Федеральным клиническим рекомендациям [1]. Тройную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, длительно действующими β_2 -агонистами и длительно действующими М-холинолитиками получал 51 (28,3%) больной, двойную бронходилатацию – 129 (71,7%) человек. Во время обострения ХОБЛ продолжали базисную терапию. Для лечения обострения всем больным назначены короткодействующие бронхолитики и системные глюкокортикостероиды. Антибактериальную терапию получали 120 (66,7%) человек.

Дизайн исследования включал: визит скрининга, 1-й визит наблюдения – при поступлении больного в стационар, 2-й визит – через 4 нед после выписки, 3-й визит –

Шпагина Любовь Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации.
ORCID: 0000-0003-0871-7551

Шпагин Илья Семенович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации.
ORCID: 0000-0002-3109-9811

Кармановская Светлана Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации.
ORCID: 0000-0003-3446-8018

Локтин Евгений Михайлович – д-р мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии лечебного фак-та.
ORCID: 0000-0002-7370-6958

Рукавицына Анастасия Александровна – ассистент каф. сестринского дела (лечебного фак-та). ORCID: 0000-0001-9342-4416

Кузнецова Галина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации.
ORCID: 0000-0001-7428-9159

Герасименко Дмитрий Алексеевич – аспирант каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации.
ORCID: 0000-0001-5694-2206

Аникина Екатерина Валентиновна – ассистент каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации.
ORCID: 0000-0002-6047-1707

Lyubov A. Shpagina. ORCID: 0000-0003-0871-7551

Ilya S. Shpagin. ORCID: 0000-0002-3109-9811

Svetlana A. Karmanovskaya. ORCID: 0000-0003-3446-8018

Evgenij M. Loktin. ORCID: 0000-0002-7370-6958

Anastasiya A. Rukavitsyna. ORCID: 0000-0001-9342-4416

Galina V. Kuznetsova. ORCID: 0000-0001-7428-9159

Dmitriy A. Gerasimenko. ORCID: 0000-0001-5694-2206

Ekaterina V. Anikina. ORCID: 0000-0002-6047-1707

Таблица 1. Критерии включения и исключения**Table 1. Inclusion and exclusion criteria**

Критерии включения	Критерии исключения
1. Информированное согласие больного на участие в исследовании	1. Потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких в стабильную фазу болезни
2. Диагноз ХОБЛ	2. Тяжесть бронхообструкции I или IV (GOLD)
3. Госпитализация в стационар в связи с обострением ХОБЛ не позднее 3-х суток от начала явного ухудшения респираторных симптомов	3. Другие хронические заболевания бронхолегочной системы
4. Наличие данных спирографического исследования, выполненного не ранее 52 нед до обострения	4. Хронические воспалительные заболевания
4. Курящие, бывшие курильщики (индекс пачка-лет 10 и более) или больные с установленным в центре профпатологии диагнозом профессиональной ХОБЛ от воздействия кремнийсодержащей пыли	5. Хирургическое вмешательство с уменьшением объема легких в анамнезе
5. ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика 30–79%	6. Клинически значимая деформация грудной клетки
	7. Пневмония в день госпитализации
	8. Злокачественные новообразования
	9. Сердечная недостаточность III стадии, хроническая болезнь почек С5, цирроз печени класс В и С по Чайлд–Пью
	10. Отсутствие признаков вирусной или бактериальной инфекции

Таблица 2. Основные характеристики больных**Table 2. Patients' characteristics**

Параметр	Обострения ХОБЛ с инфекцией			p
	вирусной (n=60)	бактериальной (n=60)	вирусно-бактериальной (n=60)	
Пол				
Мужчины, абс. (%)	57 (95)	55 (91,7)	56 (93,3)	0,405
Женщины, абс. (%)	3 (5)	5 (8,3)	4 (6,7)	Н/п
Возраст, лет	52 (48; 55)	56 (52; 58)	51 (48; 56)	0,139
Индекс пачка-лет	22 (19; 26)	21 (18; 25)	23 (20; 26)	0,398
ОФВ ₁ до индексного обострения, %	59 (57; 62)	58 (56; 62)	58 (55; 62)	0,512
Частота обострений в предыдущий год	0,90	1,02	0,95	0,248
Индекс массы тела, кг/м ²	24 (22; 28)	25 (24; 31)	25 (23; 29)	0,163
Коморбидность, абс. (%)				
Артериальная гипертензия	13 (21,7)	14 (23,3)	15 (25,0)	0,184
Сахарный диабет	7 (11,7)	10 (16,7)	7 (11,7)	0,092
Сердечная недостаточность	26 (43,3)	25 (41,7)	29 (48,3)	0,340
Ишемическая болезнь сердца	21 (35,0)	21 (35,0)	24 (40,0)	0,214

через 52 нед после выписки из стационара по поводу индексного обострения.

На момент госпитализации и через 4 нед после выписки оценивали тяжесть симптомов по анкете COPD assessment test (CAT) [9], проводили тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) [10], спирографию с пробой с бронхолитиком [11], исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DLco/Va) [12], оценку газового состава артериальной крови, пульсоксиметрию.

Продолжительность проспективного наблюдения составила 54 (54; 55) нед.

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ.

Статистический анализ. Программное обеспечение – Statistica 9 и SPSS 24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p < 0,01$ при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони, $p < 0,05$ при сравнении двух групп. Нормальность распределения данных оценивали методом

Колмогорова–Смирнова. Методы описательной статистики включали: расчет медианы и межквартильного интервала для непрерывных переменных, данные представлены в виде Me (Q1; Q3), определение долей для ординальных и номинальных переменных, результат представлен в процентах. Независимые группы по непрерывным переменным сравнивали при помощи критерия Краскела–Уоллиса, по качественным – критерия χ^2 , связанные выборки – критерия Вилкоксона. Взаимосвязи определяли методами пропорциональных рисков Кокса и линейной регрессии.

Результаты

Во всех исследуемых группах после купирования обострения ожидаемо уменьшились респираторные симптомы, увеличились ОФВ₁, сатурация кислорода (SpO₂), парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂), дистанция и SpO₂ по завершению ТШХ (табл. 3). Вместе с тем медиана изменений параметров различалась в зависимости от этиологии обострения. При вирусных и вирусно-бактериальных обострениях наблюдали наибольшую динамику симптомов по анкете CAT и гипоксемии.

Таблица 3. Респираторные симптомы и функция легких в период обострения ХОБЛ и через 4 нед после регресса
Table 3. Respiratory symptoms and lung functions during and 4 weeks later chronic obstructive pulmonary disease exacerbations

Параметр	Обострения ХОБЛ с инфекцией												
	Вирусной (n=60)			P ₁	Бактериальной (n=60)			P ₁	Вирусно-бактериаль- ной (n=60)			P ₁	P ₂
	во время обо- стре- ния	через 4 нед*	изме- нение		во время обо- стре- ния	через 4 нед*	измене- ние		во время обо- стре- ния	через 4 нед*	изме- нение		
САТ, баллы	23 (20; 27)	12 (9; 16)	-11 (10; 12)	0,001	17 (13; 19)	10 (8; 12)	-7 (5; 7)	0,001	26 (24; 30)	14 (9; 17)	-12 (11; 15)	0,001	0,002 ³
ОФВ ₁ , %должн	49,0 (45,4; 53,9)	56,1 (54,3; 62,7)	7,1 (8,5; 9,0)	0,025	42,5 (36,5; 48,2)	58,6 (54,8; 64,2)	16,1 (15,9; 18,3)	0,016	38,2 (30,4; 40,6)	55,4 (53,8; 66,3)	17,2 (21,2; 25,7)	0,023	0,001 ²
DLco/Va, %должн	45,2 (40,0; 50,3)	50,3 (44,0; 56,4)	5,1 (4,0; 6,4)	0,032	55,8 (47,2; 60,5)	70,1 (65,2; 75,4)	14,3 (10,2; 18,0)	0,009	42,7 (38,8; 49,6)	49,1 (43,5; 53,4)	6,6 (3,2; 7,2)	0,028	0,001 ³
SpO ₂ в покое, %	93 (93; 95)	95 (95; 98)	2 (2; 3)	0,025	97 (94; 98)	98 (95; 99)	1 (1; 1)	0,119	92 (91; 94)	95 (95; 96)	3 (2; 4)	0,021	0,001 ³
PaO ₂ , мм рт. ст.	65 (58; 71)	84 (81; 88)	19 (17; 22)	0,001	83 (78; 87)	88 (83; 91)	5 (4; 5)	0,015	57 (51; 63)	82 (80; 85)	25 (20; 29)	0,001	0,001 ¹
Дистанция ТШХ, м	205 (162; 247)	342 (283; 365)	137 (118; 158)	0,001	256 (208; 292)	424 (396; 471)	168 (149; 188)	0,001	224 (159; 255)	379 (285; 397)	155 (126; 172)	0,001	0,001 ¹
SpO ₂ по за- вершению ТШХ, %	89 (87; 92)	93 (93; 94)	4 (1; 5)	0,025	95 (94; 96)	95 (95; 97)	0 (0; 1)	0,315	88 (86; 92)	94 (93; 94)	6 (2; 7)	0,025	0,001 ¹

*После выписки из стационара; достоверность различий: P_1 – значения параметра до и после обострения, P_2 – изменения параметра (¹отличия достоверны между всеми группами, ²достоверные отличия вирусных обострений, ³достоверные отличия бактериальных обострений).

При этом различия показателей ОФВ₁, DLco/Va и дистанции ТШХ во время и после регресса обострения оказались значительно меньше, чем при обострениях бактериальной этиологии.

При обследовании через 52 нед у больных, перенесших вирусные и вирусно-бактериальные обострения ХОБЛ, выявили наибольшую скорость снижения ОФВ₁ – 71 (68; 73) мл/год и 69 (67; 72) мл/год в сравнении с 59 (55; 62) мл/год после бактериальных обострений ($p=0,008$), достоверность различий по отношению к группе перенесших бактериальные обострения.

Сохранялись низкие значения DLco/Va – 52,5% (45,1%; 55,8%) после вирусных и 50,2% (44,9%; 56,0%) после вирусно-бактериальных обострений в сравнении с 75,3% (72,2%; 80,1%) после бактериальных, дистанции ТШХ – 335 м (279 м; 358 м), 382 м (276 м; 381 м) и 438 м (385 м; 486 м) соответственно ($p=0,004$).

Методом пропорциональных рисков Кокса установлено, что вирусные и вирусно-бактериальные обострения в сравнении с бактериальными увеличивают вероятность последующих обострений в течение года в 2,4 раза (табл. 4). От вида вируса риск повторных обострений не зависел.

В моделях многофакторной линейной регрессии предикторами фенотипа «обострение ХОБЛ с инфекцией респираторно-синцитиального вируса» стали скорость снижения ОФВ₁ ($B=2,35$), коэффициент бронходилатации ($B=1,82$), $R^2=0,92$ ($p=0,001$). Обострения с инфекцией риновируса связаны со скоростью снижения ОФВ₁ и значения-

ми DLco/Va через 52 нед ($B=0,85$ и $-1,54$, $R^2=0,69$; $p=0,016$), вирусов гриппа А и В – со скоростью снижения ОФВ₁, коэффициентом бронходилатации и DLco/Va ($B=1,39$, $1,25$ и $-1,46$, $R^2=0,81$; $p=0,003$), вируса SARS-CoV-2 – с DLco/Va ($B=-3,21$, $R^2=0,92$).

Обсуждение

Известно, что обострения ХОБЛ, вызванные вирусами, характеризуются большей тяжестью и продолжительностью [13]. Закономерности течения ХОБЛ после обострений, индуцированных вирусной инфекцией, все еще требуют дальнейшего изучения.

В данном исследовании определены клинико-функциональные особенности ХОБЛ в зависимости от этиологии обострений. Вирусные и вирусно-бактериальные обострения характеризовались однонаправленными изменениями. По-видимому, влияние вирусной инфекции на дальнейшее прогрессирование ХОБЛ после обострения преобладает в сравнении с бактериальной.

Различия динамики показателей во время и после регресса обострений в зависимости от этиологии косвенно подтверждают отличия их фенотипов. Обращают на себя внимание прирост SpO₂, PaO₂, уменьшение респираторных симптомов через 4 нед после вирусных обострений при меньших изменениях бронхообструкции и диффузионной способности легких. Предположительно, снижение DLco при бактериальных обострениях связано с усилением бронхообструкции, что обуславливает быстрое восстановление.

Таблица 4. Взаимосвязи с последующими обострениями ХОБЛ в течение 52 нед
Table 4. Factors associated with subsequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations for 52 weeks

Прогностический фактор	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Все обострения ХОБЛ			
Вирусные и вирусно-бактериальные обострения	2,4	1,3–4,9	0,001
Частота обострений в течение года до индексного события	1,7	1,02–2,1	0,005
ОФВ ₁ , на каждые 10%	0,2	0,1–0,7	0,009
Обострения ХОБЛ с госпитализацией			
Вирусные и вирусно-бактериальные обострения	2,5	1,2–5,1	0,001
Частота обострений в течение года до индексного события	1,9	1,1–2,5	0,004
ОФВ ₁ , на каждые 10%	0,2	0,1–0,8	0,009
Сердечная недостаточность	2,1	1,5–5,2	0,012

В то же время при вирусной инфекции, вероятно, основной гипоксемии и низкой толерантности к физической нагрузке является нарушение диффузии газов через альвеоларно-капиллярную мембрану. Это приводит к большей тяжести дыхательной недостаточности во время обострения. После купирования острого процесса меньшее в числовом выражении увеличение DLco, связанное с обратным развитием воспаления в интерстиции, может проявляться положительной динамикой симптомов и показателей газообмена.

После обострений, индуцированных вирусами, увеличивались скорость снижения ОФВ₁, вероятность повторных обострений. Дополнены данные о предикторах повторных обострений, ранее известных, – предыдущие обострения, сниженная функция легких, тяжесть симптомов, уровень эозинофилии крови в стабильную фазу ХОБЛ [6, 14, 15].

Наблюдали взаимосвязи фенотипа обострения ХОБЛ и вида респираторного вируса. С обструктивными нарушениями связаны респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, вирусы гриппа А и В, с нарушением диффузионной способности – риновирусы, вирусы гриппа и SARS-CoV-2.

Таким образом, обострения, ассоциированные с вирусной инфекцией, являлись перспективным фактором прогноза дальнейших функциональных нарушений бронхолегочной системы и повторных обострений.

Основными ограничениями данного исследования являются набор больных в одном центре и небольшое число тестируемых вирусных инфекций.

Заключение

После вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ характеризуется прогрессированием бронхообструкции,

снижением диффузионной способности, толерантности к физической нагрузке, риском последующих обострений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
CAT – COPD assessment test

DLco/Va – диффузионная способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха
PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
SpO₂ – сатурация кислорода крови

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356-92 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356-92 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392

2. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare | Viz Hub. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> Accessed: 10.01.2022.

3. Wu JJ, Xu HR, Zhang YX, et al. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):103. DOI:10.1186/s12890-020-1126-x
4. Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., и др. Фармако-экономическая оценка терапии обострения хронической обструктивной болезни легких в крупном стационаре Красноярска. *Пульмонология.* 2015;25(3):320-6 [Gaygol'nik TV, Demko IV, Bochanova EN, et al. Pharmacoeconomic analysis of therapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a large Krasnoyarsk hospital. *Pulmonologiya.* 2015;25(3):320-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-3-320-326
5. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология.* 2020;30(1):42-52 [Zykov KA, Ovcharenko SI, Avdeev SN, et al. Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2020;30(1):42-52 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52
6. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67(11):957-63. DOI:10.1136/thoraxjnl-2011-201518
7. Sadatsafavi M, McCormack J, Petkau J, et al. Should the number of acute exacerbations in the previous year be used to guide treatments in COPD? *Eur Respir J.* 2021;57(2):2002122. DOI:10.1183/13993003.02122-2020
8. Jafarinejad H, Moghooei M, Mostafaei S, et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb Pathog.* 2017;113:190-6. DOI:10.1016/j.micpath.2017.10.021
9. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54. DOI:10.1183/09031936.00102509
10. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46. DOI:10.1183/09031936.00150314
11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;6:11-24 [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, et al. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;6:11-24 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
12. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. DOI:10.1183/13993003.00016-2016
13. D'Anna SE, Maniscalco M, Cappello F, et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2021;53(1):135-50. DOI:10.1080/07853890.2020.1831050
14. Marott JL, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, et al. Exacerbation history, severity of dyspnoea and maintenance treatment predicts risk of future exacerbations in patients with COPD in the general population. *Respir Med.* 2021;192:106725. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106725
15. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Мерзоева З.М., и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2019;91(10):144-52 [Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, et al. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(10):144-52 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000426

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2022

Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование

Л.А. Акулкина^{✉1}, А.А. Шепалина¹, А.С. Моисеев^{1,2}, М.Ю. Бровко¹, В.И. Шоломова¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить демографические, клинико-серологические и морфологические признаки интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП), сравнить выживаемость при ИПАП и интерстициальных заболеваниях легких при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ-ИЗЛ), а также выявить предикторы смертности и развития СЗСТ в группе ИПАП.

Материалы и методы. Группа ИПАП включала 48 пациентов (75,0% женщин, медиана возраста 57,5 года), СЗСТ-ИЗЛ – 49 пациентов (79,6% женщин, медиана возраста 60,0 года). Проводились анализ демографических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также сравнение выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового теста в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. В группе ИПАП исследовались предикторы смертности и развития СЗСТ с использованием многофакторного регрессионного анализа.

Результаты. Длительность наблюдения за пациентами достоверно не отличалась в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (40,0 и 37,0 мес соответственно). Клинические критерии в группе ИПАП отмечались у 25 (52,1%) пациентов, серологические – у 44 (91,7%), морфологические – у 44 (91,7%). Смертность в группе ИПАП оказалась достоверно выше по сравнению с группой СЗСТ-ИЗЛ (29,2 и 6,1% соответственно; $p=0,023$). Независимыми предикторами смертности в группе ИПАП стали наличие сахарного диабета, компьютерно-томографического паттерна обычной интерстициальной пневмонии и исходное снижение форсированной жизненной емкости легких. В течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось у 4 (8,3%) пациентов с ИПАП. Независимым предиктором развития СЗСТ стало только исходное повышение уровня С-реактивного белка.

Заключение. ИПАП характеризуется менее благоприятным прогнозом жизни по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ и относительно низкой частотой развития СЗСТ.

Ключевые слова: интерстициальное заболевание легких, интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками, системное заболевание соединительной ткани

Для цитирования: Акулкина Л.А., Шепалина А.А., Моисеев А.С., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Моисеев С.В. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив.* 2023;95(3):224–229. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202087

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Interstitial pneumonia with autoimmune features: monocentric prospective study

Larisa A. Akulkina^{✉1}, Anastasia A. Shchepalina¹, Alexey S. Moiseev^{1,2}, Mikhail Yu. Brovko¹, Victoria I. Sholomova¹, Sergey V. Moiseev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study demographic, clinical, serological and morphological features of interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF), compare survival in IPAF and interstitial lung disease in connective tissue diseases (CTD-ILD), and identify predictors of mortality and transformation to CTD in the IPAF group.

Materials and methods. The IPAF group included 48 patients (75.0% women, median age 57.5 years), CTD-ILD – 49 patients (79.6% women, median age 60.0 years). The analysis of demographic, clinical, laboratory and instrumental data was performed, as well as comparison of survival with the Kaplan–Meier method and the log-rank test in the IPAF and CTD-ILD groups. In the IPAF group, predictors of mortality and the development of CTD were studied with multivariate regression analysis.

Results. Duration of observation period did not differ significantly in the IPAF and CTD-ILD groups (40.0 and 37.0 months, respectively). Clinical criteria of IPAF were observed in 25 (52.1%) patients, serological – in 44 (91.7%), morphological – in 44 (91.7%). Mortality in the IPAF group was significantly higher than in the CTD-ILD group (29.2 and 6.1%, respectively; $p=0.023$). The presence of diabetes mellitus, CT-pattern of usual interstitial pneumonia, and an initial low forced vital capacity value were independent predictors of mortality in the IPAF group. During the observation period, the development of CTD was noted in 4 (8.3%) patients with IPAF. The independent predictor of the CTD development was the increased C-reactive protein level.

Conclusion. IPAF is characterized by a lower survival rate compared to CTD-ILD, and a relatively low risk of CTD transformation.

Keywords: interstitial lung disease, interstitial pneumonia with autoimmune features, connective tissue disease

For citation: Akulkina LA, Shchepalina AA, Moiseev AS, Brovko MYu, Sholomova VI, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features: monocentric prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(3):224–229. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202087

Информация об авторах / Information about the authors

✉Акулкина Лариса Анатольевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)962-57-65; e-mail: akullar.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4307-8882

✉Larisa A. Akulkina. E-mail: akullar.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4307-8882

Введение

В 2015 г. Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом предложены классификационные критерии интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП), объединяющей пациентов с интерстициальной пневмонией и наличием ряда проявлений системной аутоиммунной патологии, не соответствующих критериям конкретного системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Диагностика ИПАП основана на выявлении комбинации клинических, серологических и морфологических критериев, а также исключении экзогенных причин развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [1].

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о частоте серологических, морфологических и клинических критериев ИПАП, а также выживаемости и частоте развития СЗСТ у таких больных [2, 3]. **Целью** нашего исследования стало изучение демографических, клинических, серологических и морфологических признаков ИПАП, сравнение выживаемости пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ, а также выявление предикторов выживаемости и развития СЗСТ в группе ИПАП.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В проспективное когортное исследование включены 48 пациентов с ИПАП, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) – Клинику им. Е.М. Тареева в 2018–2021 гг. Диагноз ИПАП устанавливался на основании международных критериев, предложенных в 2015 г. [1]. Контрольную, сопоставимую по полу и возрасту группу сравнения составили 49 пациентов с СЗСТ-ИЗЛ, проходивших лечение в Клинике в тот же период. Исследование «Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками» одобрено локаль-

ным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №22-21. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

У всех пациентов на момент включения в исследование регистрировали демографические, клинические, лабораторные данные, функцию внешнего дыхания и диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLCO), результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, при проведении биопсии легкого – морфологические данные, оценку давления в легочной артерии с помощью эхокардиографии. Стандартное серологическое обследование пациентов с интерстициальной пневмонией включало антинуклеарный фактор (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к цитоплазме нейтрофилов, панель антинуклеарных и антисинтетазных антител. Все пациенты в группе ИПАП консультированы ревматологом для исключения СЗСТ. Данные о проводимом лечении анализировались в течение всего периода наблюдения (до 1 июня 2022 г. или до смерти пациента).

Статистический анализ

Данные количественных показателей представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных – в виде абсолютных значений и доли в процентах. Сравнение количественных показателей в 2 группах производилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥ 10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе ≤ 10). Расчет отношений шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода и СЗСТ, проводился с помощью многофакторного регрессионного анализа. Данные

Шепалина Анастасия Александровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1826-0519

Моисеев Алексей Сергеевич – врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-5296-7622

Бровко Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0023-2701

Шоломова Виктория Игоревна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8785-7968

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, дир. Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

Anastasia A. Shchepalina. ORCID: 0000-0002-1826-0519

Alexey S. Moiseev. ORCID: 0000-0002-5296-7622

Mikhail Yu. Brovko. ORCID: 0000-0003-0023-2701

Victoria I. Sholomova. ORCID: 0000-0002-8785-7968

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640



Рис. 1. Частота встречаемости клинических признаков ИПАП.

Fig. 1. Incidence of clinical signs of interstitial pneumonia with autoimmune features.

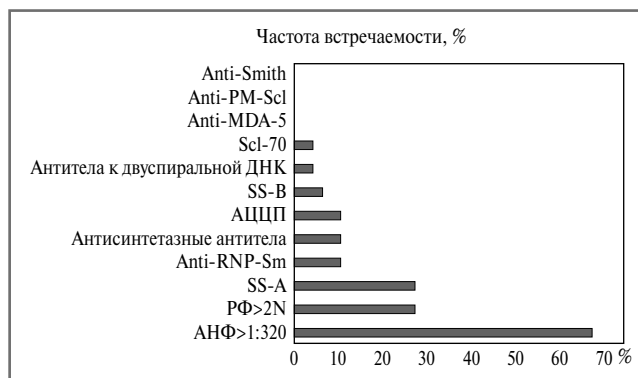


Рис. 2. Частота встречаемости серологических признаков ИПАП.

Fig. 2. Incidence of serological signs of interstitial pneumonia with autoimmune features.

о времени до события оценивали с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового теста. Достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$, результаты приведены с двусторонним уровнем значимости. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результаты

Сравнение групп ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Сравнительная характеристика групп ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ представлена в **табл. 1**. В группу ИПАП включены 48 пациентов (75,0% женщин, медиана возраста 57,5 [51,0; 63,8] года). Клинические критерии ИПАП отмечались у 25 (52,1%) пациентов, серологические – у 44 (91,7%), морфологические – у 44 (91,7%). Наиболее частыми клиническими критериями ИПАП стали артриты и феномен Рейно (**рис. 1**). Среди серологических критериев преобладали повышение титра АНФ, РФ (**рис. 2**). Наиболее часто встречающимся паттерном ИЗЛ в группе ИПАП была неспецифическая интерстициальная пневмония – 58,3%.

В группу контроля с СЗСТ-ИЗЛ включены 49 пациентов (79,6% женщин, медиана возраста 60,0 [49,3; 64,8] года). Группы ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ достоверно не отличались по сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, ожирению, наличию сахарного диабета (СД). Ряд проявлений системной аутоиммунной патологии, таких как артриты, плотный отек пальцев, дигитальные язвы, феномен Рейно, чаще выявлялись в группе СЗСТ-ИЗЛ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Table 1. Comparative characteristics of interstitial pneumonia groups with autoimmune features and systemic connective tissue disease-interstitial lung disease

	Группа ИПАП (n=48)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=49)	p
Возраст, лет	57,5 [51,0; 63,8]	60,0 [49,3; 64,8]	>0,05
% женщин	75,0	79,6	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 [25,1; 32,4]	28 [23,5; 32]	>0,05
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	31 (64,6)	23 (46,9)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	6 (12,5)	5 (10,2)	>0,05
Сердечно-сосудистые осложнения, абс. (%)	10 (20,8)	7 (14,3)	>0,05
СД, абс. (%)	8 (16,7)	7 (14,3)	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	5 (10,4)	2 (4,1)	>0,05
Ожирение, абс. (%)	16 (33,3)	17 (34,7)	>0,05
Остеопороз, абс. (%)	14 (29,2)	20 (40,8)	>0,05
<i>Данные функционального обследования</i>			
ФЖЕЛ, %	85,5 [64,1; 101,3]	85,8 [78,8; 95,9]	>0,05
DLCO, %	57 [42; 68]	57 [44,5; 74]	>0,05
<i>КТ-паттерн поражения легких</i>			
ОИП, абс. (%)	7 (14,6)	3 (6,1)	>0,05
Неспецифическая интерстициальная пневмония, абс. (%)	28 (58,3)	28 (57,1)	>0,05
Организирующаяся пневмония, абс. (%)	6 (12,5)	3 (6,1)	>0,05
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония, абс. (%)	0 (0)	1 (2)	>0,05
Недифференцированная интерстициальная пневмония, абс. (%)	7 (14,6)	14 (28,5)	>0,05
<i>Лечение</i>			
ГКС, абс. (%)	39 (81,3)	42 (85,7)	>0,05
Цитостатические препараты, абс. (%)	25 (52,1)	41 (83,7)	0,001
ГИБП, абс. (%)	0 (0)	8 (16,3)	0,003
Антифибротическая терапия, абс. (%)	5 (10,4)	0 (0)	0,027

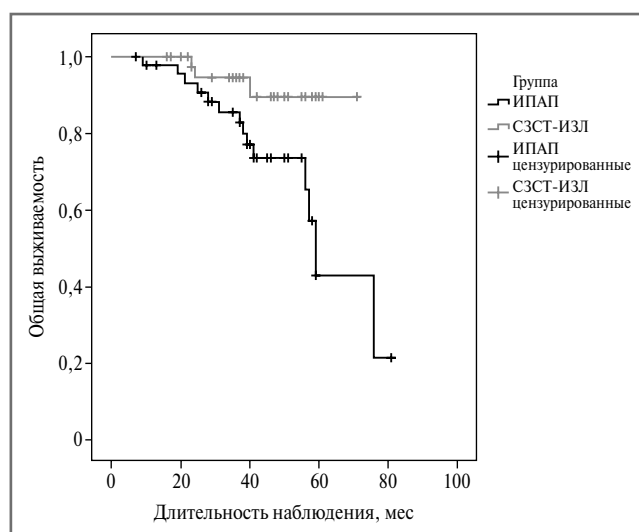


Рис. 3. Зависимость выживаемости пациентов от времени в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ.

Fig. 3. Survival dependence of patients in interstitial pneumonia groups with autoimmune signs and systemic connective tissue disease-interstitial lung disease.

Исходно между группами ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ не выявлялось отличий по уровню С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы, основных классов иммуноглобулинов; в группе ИПАП отмечалось незначительное увеличение концентрации фибриногена по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ. В то же время частота выявления ряда аутоиммунных маркеров (АНФ в титре более 1:320, анти-Scl-70, антицентромерных антител) оказалась достоверно выше в группе СЗСТ-ИЗЛ по сравнению с ИПАП. Часть аутоиммунных маркеров выявлялась только у пациентов с СЗСТ (антицентромерные антитела, Pm-Scl 100, Pm-Scl 75).

Достоверных отличий между значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и DLCO, частотой встречаемости КТ-паттернов ИЗЛ, наличием легочной гипертензии между группами не выявлено. Биопсия легкого достоверно чаще проводилась пациентам с ИПАП по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ, однако достоверных отличий по встречаемости морфологических паттернов ИЗЛ между группами не отмечалось.

Частота назначения и дозы глюкокортикостероидов (ГКС) достоверно не отличались в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. Лечение цитостатическими препаратами достоверно чаще получали пациенты с СЗСТ-ИЗЛ. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) проводилась 16,3% пациентам в группе СЗСТ-ИЗЛ, при этом ГИБП не получал ни один пациент в группе ИПАП. Антифибротическую терапию получали только 10,4% пациентов в группе ИПАП.

Длительность наблюдения за пациентами достоверно не отличалась в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (40,0 [28,0; 50,0] и 37,0 [22,5; 50,0] мес соответственно). Смертность в группе ИПАП (29,2%) оказалась достоверно выше по сравнению с группой СЗСТ-ИЗЛ (6,1%); **рис. 3.** В течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось у 4 (8,3%) пациентов с ИПАП.

Определение факторов-предикторов смертности в группе ИПАП

В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами смертности в группе ИПАП являлись наличие СД, ожирения и сердечно-сосудистых осложнений в

анамнезе, высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке, исходное значение ФЖЕЛ, КТ-паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), расширение легочной артерии по данным КТ, а также антифибротическая терапия.

В многофакторной регрессионной модели достоверными независимыми предикторами смертности являлись наличие в анамнезе СД (ОШ 103,07; 95% доверительный интервал – ДИ 3,79–2803,15; $p=0,006$), КТ-паттерн ОИП (ОШ 94,53; 95% ДИ 1,70–5243,74; $p=0,026$) и исходное значение ФЖЕЛ (ОШ 0,918; 95% ДИ 0,856–0,984; $p=0,028$).

Определение факторов-предикторов прогрессирования ИПАП с развитием СЗСТ

В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами развития СЗСТ являлись наличие воспалительной миопатии, повышение скорости оседания эритроцитов и СРБ. В многофакторной регрессионной модели достоверным фактором – предиктором развития СЗСТ являлось только повышение уровня СРБ (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,71–5,53; $p=0,032$).

Обсуждение

В нашем исследовании проанализировано течение ИПАП у 48 пациентов в течение более чем 3 лет. Наиболее частыми симптомами ИПАП оказались относительно неспецифичные, такие как артриты и феномен Рейно, что согласуется с результатами большинства других работ [4–8].

В настоящее время активно обсуждается возможность коррекции клинического домена критериев ИПАП. В связи с достаточной специфичностью ряда симптомов для конкретной аутоиммунной патологии (дигитальные язвы для системной склеродермии – ССД, папулы/симптом Готтрона для дерматомиозита) и редким их выявлением по имеющимся данным у пациентов с ИПАП предлагается их исключение из клинического домена ИПАП [2].

Среди серологических критериев ИПАП в нашей когорте пациентов чаще выявлялись повышение титра АНФ, РФ, а также уровня SS-A, что также согласуется с мировыми данными [9–11]. Так же, как и в случае клинических критериев, включение отдельных критериев в серологический домен ИПАП продолжает подвергаться критике. Ряд авторов предполагают, что антитела к цитоплазме нейтрофилов должны быть включены в серологический домен в связи с возможностью их ассоциации с ИЗЛ без явных признаков васкулита [2, 12].

Морфологические критерии ИПАП также продолжают обсуждаться, в частности значение паттерна ОИП. В нашем исследовании наличие КТ-паттерна ОИП оказалось независимым фактором риска смертности в группе ИПАП. В ряде исследований показано, что исходы и выживаемость не отличаются у пациентов с ИПАП и КТ-паттерном ОИП (ОИП-ИПАП) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), в связи с чем предлагается исключить пациентов с ОИП из группы ИПАП [3]. Тем не менее данная тенденция зависимости выживаемости от паттерна поражения легких прослеживается не во всех исследованиях [13, 14].

В настоящее время имеются ограниченные данные относительно оптимальной терапии ИПАП. Большинство пациентов в нашем исследовании получали иммуносупрессивную терапию, чаще ГКС, циклофосфамид и микофенолата мофетил; при наличии прогрессирующего легочного фиброза также назначалась антифибротическая терапия; достоверных ассоциаций вариантов терапии с выживаемостью не выявлено.

В соответствии с предположением о значимой роли воспаления в патогенезе заболевания типичным подходом

к лечению ИПАП является использование иммуносупрессивной терапии, особенно при снижении функциональных легочных параметров в динамике. За основу данной терапии берутся результаты клинических исследований при СЗСТ-ИЗЛ [15]. Наиболее исследованной терапией при СЗСТ-ИЗЛ являются циклофосамид и микофенолата мофетил, которые продемонстрировали эффективность в лечении ССД (исследования SLS I и SLS II) [16, 17]. Среди ГИБП ритуксимаб и абатацепт продемонстрировали эффективность в лечении ИЗЛ, в частности ассоциированных с ССД [18, 19].

Открытым вопросом в лечении как ИЗЛ в целом, так и ИПАП в частности, является время начала лечения. Иммуносупрессивная терапия обычно назначается в случае развития прогрессирующих интерстициальных изменений в легких (по данным функциональных легочных параметров или КТ органов грудной клетки), а также при высоком риске прогрессирования болезни (как в случае наличия MDA5-аутоантител), наличии выраженного снижения легочной функции в дебюте либо при наличии внелегочных поражений, требующих начала иммуносупрессии (например, в случае активного артрита) [2].

Использование антифибротической терапии в лечении ИЗЛ до недавнего времени ограничивалось только пациентами с ИЛФ, у которых доказана ее эффективность в отношении замедления снижения легочной функции. Тем не менее роль антифибротической терапии в лечении ИЗЛ постепенно расширяется. Нинтеданиб, относящийся к группе ингибиторов тирозинкиназ, достоверно замедляет снижение легочной функции у пациентов с ССД-ИЗЛ, а также у пациентов с прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ любой этиологии, в том числе ИПАП [15].

В настоящее время имеются противоречивые данные относительно прогноза у пациентов с ИПАП. Общим мнением является то, что выживаемость при ИПАП в целом выше по сравнению с ИЛФ, классическим прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ, при котором она в среднем составляет около 3–5 лет после установления диагноза, и хуже по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ [1–4, 6, 20, 21]. С другой стороны, по данным ряда других авторов, пациенты с ИПАП и КТ-паттерном ОИП имеют такой же плохой прогноз жизни, как при ИЛФ [17].

Помимо КТ-паттерна ОИП в ряде исследований факторами, ассоциированными с более низкой выживаемостью при ИПАП, оказались старший возраст, курение в анамнезе, низкие исходные функциональные легочные параметры (ФЖЕЛ и/или DLCO), наличие легочной гипертензии, укорочение теломер, а также наличие минорного аллеля MUC5B [2, 3].

В нашем исследовании в течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось только у 8,3% пациентов с ИПАП: у 2 – полимиозит, по 1 – дерматомиозит и ревматоидный артрит; единственным достоверным предиктором развития СЗСТ в динамике стал более высокий исходный уровень СРБ. В ряде работ помимо повышенного исходного уровня маркеров воспаления женский пол, наличие критериев серологического домена ИПАП, а также проведение иммуносупрессивной терапии являлись факторами, ассоциированными с развитием СЗСТ [2, 19].

Данное исследование имеет ряд преимуществ и недостатков. Важным преимуществом нашего исследования является его проспективный дизайн. Всем пациентам проводилось стандартное обследование на момент включения в исследование, а также длительное динамическое наблюдение с оценкой диагноза и жизненного статуса. Данный подход обеспечивает получение более достоверных данных о пациентах с ИПАП, чем предшествующие ретроспектив-

ные исследования с меньшим периодом наблюдения. Ограничениями нашего исследования является относительно небольшое число пациентов, что может занижать влияние ряда факторов на выживаемость, вероятная ошибка, связанная с отбором, а также отсутствие данных биопсии легкого у большей части пациентов.

Заключение

Термином ИПАП, впервые предложенным в 2015 г., унифицирован критерии данной патологии, что позволило в течение нескольких последних лет расширить представления о клинических проявлениях и прогнозе заболевания. ИПАП является отдельной патологией, отличной как от идиопатической интерстициальной пневмонии, так и от СЗСТ-ИЗЛ, и имеет достаточно низкий риск прогрессирования с развитием СЗСТ-ИЗЛ. В связи с гетерогенностью данных, полученных в различных когортах пациентов с ИПАП, требуется пересмотр критериев заболевания. В будущем это позволит получить более однородные группы пациентов в первую очередь для исследования различных вариантов терапии и улучшения прогноза заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование «Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками» одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №22-21. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study “Clinical-laboratory and X-ray characteristics of interstitial pneumonia with autoimmune features” was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol №22-21. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АНФ – антинуклеарный фактор
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
 ИПАП – интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками
 КТ – компьютерная томография
 ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОШ – отношение шансов
 РФ – ревматоидный фактор
 СД – сахарный диабет
 СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани
 СРБ – С-реактивный белок
 ССД – системная склеродермия
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87. DOI:10.1183/13993003.00150-2015
- Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210177. DOI:10.1183/16000617.0177-2021
- Joerns EK, Adams TN, Sparks JA, et al. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: What the Rheumatologist Needs to Know. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(6):213-26. DOI:10.1007/s11926-022-01072-8
- Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, et al. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med*. 2016;119:150-4. DOI:10.1016/j.rmed.2016.09.002
- Kim HC, Lee JH, Chae EJ, et al. Long-term clinical course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respirology*. 2020;25(6):636-43. DOI:10.1111/resp.13665
- Sebastiani M, Cassone G, De Pasquale L, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center prospective follow-up study. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102451. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102451
- Karampeli M, Thomas K, Flouda S, et al. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF): A Single-Centre, Prospective Study. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(3):330-6. DOI:10.31138/mjr.31.3.330
- Finckh A, Alpizar-Rodriguez D, Roux-Lombard P. Value of Biomarkers in the Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):585-7. DOI:10.1002/cpt.727
- Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1767-75. DOI:10.1183/13993003.01565-2015
- Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med*. 2019;150:154-60. DOI:10.1016/j.rmed.2019.03.011
- Ito Y, Arita M, Kumagai S, et al. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):111. DOI:10.1186/s12890-017-0453-z
- Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу. Ч.2. Клиническая практика. 2016;7(4):58-65 [Averyanov AV, Lesnyak VN. From idiopathic fibrosing alveolitis to idiopathic lungs fibrosis. *Clinpractice*. 2016;7(4):58-65 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract7458-65
- Ahmad K, Barba T, Gamondes D, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med*. 2017;123:56-62. DOI:10.1016/j.rmed.2016.10.017
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Пульмонология. 2015;25(5):600-12 [Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology*. 2015;25(5):600-12 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
- Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(7):591-603. DOI:10.1080/17476348.2017.1335600
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026-34. DOI:10.1164/rccm.200702-326OC
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30152-7
- Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4):347. DOI:10.3390/medicina57040347
- Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):776-90. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.03.007
- Hazarika K, Sahoo RR, Mohindra N, et al. Clinical, radiologic and serologic profile of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2022;42(8):1431-41. DOI:10.1007/s00296-021-04883-7
- Li Y, Zheng Z, Han Q, et al. IPAF should receive early treatment for sharing similar clinical characteristics as CTD-ILD: a report from 273 Chinese patients. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3817-23. DOI:10.1007/s10067-020-05149-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2022



OMNIDOCOR.RU

Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких

Е.И. Шепихин[✉], Е.И. Шмелев, А.Э. Эргешов, А.С. Зайцева, Е.А. Шергина, Е.Н. Адамовская

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Прогрессирующий фиброз (ПФ) легких – важная проблема в респираторной медицине. В настоящее время надежные биомаркеры для ранней диагностики ПФ легких отсутствуют, что приводит к несвоевременной диагностике.

Цель работы. Определить роль сывороточных биомаркеров СА-19-9 и СА-125 и возможности капилляроскопии ногтевого валика в диагностике прогрессирующего легочного фиброза.

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациента с интерстициальными изменениями в легких. На основании наличия/отсутствия признаков прогрессирования за предшествующие 12 мес пациенты разделены на 2 группы. Всем пациентам выполнялись форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование легких, капилляроскопия ногтевого валика, исследование сывороточной концентрации СА-19-9 и СА-125.

Результаты. В группе пациентов с прогрессирующим фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) выявлены большая выраженность капилляроскопических изменений и более высокий уровень СА-19-9. Показана корреляция этих параметров с изменениями по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (Warrick-тест) и ультразвукового исследования легких.

Заключение. Полученные данные демонстрируют возможности неинвазивной диагностики ПФ-ИЗЛ и требуют дальнейших исследований и проспективного наблюдения для оценки диагностической и прогностической роли исследуемых биомаркеров, а также определения их места в клинической практике.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, микроциркуляция, COVID-19, онкомаркеры

Для цитирования: Шепихин Е.И., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э., Зайцева А.С., Шергина Е.А., Адамовская Е.Н. Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких. Терапевтический архив. 2023;95(3):230–235. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202073

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of non-invasive diagnosis of fibrotic phenotype of interstitial lung diseases

Evgeniy I. Shchepikhin[✉], Eugene I. Shmelev, Atadzhan E. Ergeshov, Anna S. Zaytseva, Elena A. Shergina, Evgeniya N. Adamovskaya

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

Progressive pulmonary fibrosis is a major problem in respiratory medicine. Currently, there are no reliable biomarkers for early diagnosis of progressive pulmonary fibrosis, which leads to delayed diagnosis.

Aim. To determine the role of serum biomarkers CA-19-9 and CA-125 and the possibilities of capillaroscopy of the nail fold in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis.

Materials and methods. The study included 43 patients with interstitial changes in the lungs. Based on the presence/absence of signs of progression over the previous 12 months, patients were divided into 2 groups. All patients underwent forced spirometry, body plethysmography, diffusion test, CT, lung ultrasound, capillaroscopy of the nail fold, study of serum concentrations of CA-19-9 and CA-125.

Results. In the group of patients with a progressive fibrotic phenotype of Interstitial lung diseases, a greater severity of capillaroscopic changes and a higher level of CA-19-9 were revealed. Correlation of these parameters with changes according to CT scan data (Warrick test) and lung ultrasound was shown.

Conclusion. The data obtained demonstrate the possibilities of non-invasive diagnosis of progressive fibrosing interstitial lung diseases and require further research and prospective follow-up to assess the diagnostic and prognostic role of the studied biomarkers, as well as to determine their place in clinical practice.

Keywords: interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, microcirculation, COVID-19, oncomarkers

For citation: Shchepikhin EI, Shmelev EI, Ergeshov AE, Zaytseva AS, Shergina EA, Adamovskaya EN. Possibilities of non-invasive diagnosis of fibrotic phenotype of interstitial lung diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(3):230–235. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202073

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шепихин Евгений Игоревич – врач-пульмонолог, аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. Тел.: +7(499)785-90-31; e-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Эргешов Атаджан Эргешович – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ. ORCID: 0000-0002-2494-9275

[✉]Evgeniy I. Shchepikhin. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Eugene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Atadzhan E. Ergeshov. ORCID: 0000-0002-2494-9275

Введение

Общим термином «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) охватывается широкая группа патологических состояний, различных в патогенетическом, клиническом и прогностическом смыслах [1]. Пандемия новой коронавирусной инфекции не только существенно изменила естественное течение предсуществующих ИЗЛ, но и особенно остро поставила перед медицинским сообществом проблему интерстициальной пневмонии в исходе перенесенного COVID-19 [2, 3]. Прогностическая гетерогенность ИЗЛ проявляется в частую полярном характере их течения: симптомы саморазрешаются или регрессируют в условиях терапии при одних заболеваниях (саркоидозе, организующейся пневмонии и др.) и неуклонно прогрессируют при других (идиопатическом легочном фиброзе, идиопатическом плевропаренхиматозном фиброэластозе и др.). Зачастую именно развитие и темпы прогрессирующего фиброза (ПФ) легких определяют прогноз пациентов с ИЗЛ [1].

В настоящее время мировая статистика распространенности ИЗЛ несовершенна, а на территории Российской Федерации репрезентативные эпидемиологические данные попросту отсутствуют. Так, по данным исследования PERSEIDS, распространенность ИЗЛ на территории Европейского региона составила 33,6–247,4 случая на 10⁵ населения, ИЗЛ с фибротическим фенотипом – 26,7–236,8 на 10⁵ населения, среди которых 1/3 пациентов соответствуют критериям ПФ [4]. Подобная (20–30%) доля лиц с ПФ легких в структуре ИЗЛ подтверждается и в других исследованиях [5–7].

Считается, что до 10% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, имеют длительно сохраняющиеся «фиброзоподобные» изменения на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и нарушенные показатели легочной функции [8]. Появляются данные, показывающие некоторую общность в патогенезе ИЗЛ в исходе COVID-19 и других фибротических ИЗЛ, прежде всего идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), что привело к росту исследований, посвященных антифибротическим стратегиям в лечении подобной категории пациентов [9–13]. Несмотря на этиопатогенетические различия, в основе прогрессирующего фиброзообразования при разных ИЗЛ лежат универсальные механизмы: повторяющиеся микроповреждения и дефектная репарация альвеолярного эпителия, активация устойчивых к апоптозу фибробластов (миофибробластов) с продукцией избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса [1].

В 2022 г. опубликованы критерии ПФ легких [14], однако надежные неинвазивные методы ранней диагностики и мониторинга течения этого фенотипа еще не разработаны. В качестве возможных биологических маркеров с разной степенью доказательности предложены сывороточные маркеры (KL-6, сурфактантные протеины, матриксные металлопротеиназы, хемокины, микроРНК и др.), количество

моноцитов периферической крови, длина теломер, физиологические индексы (gender, age and physiology index – GAP), КТ-предикторы и многие другие [15–20]. Однако в настоящее время ни один из приведенных показателей не может считаться в должной степени чувствительным и специфичным.

Поиск диагностических маркеров эпителиального повреждения, которое является центральным событием в патогенезе прогрессирующего фиброза, представляется перспективным направлением с важным прикладным значением. В 2017 г. опубликованы данные мультицентрового проспективного исследования PROFILE, показавшие значимую прогностическую роль онкомаркеров СА-19-9 и СА-125 при ИЛФ. Продемонстрирована большая экспрессия данных углеводных антигенов в участках фиброзного ремоделирования легочной ткани и статистически достоверные различия их сывороточной концентрации у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия прогрессирования [21].

Углеводный антиген СА-19-9 традиционно используется в диагностике опухолей, секретирующих муцин, прежде всего рака поджелудочной железы. В свою очередь СА-125 успешно используется как онкомаркер овариальных неоплазий. По всей видимости, растущие сывороточные концентрации данных маркеров у пациентов с ПФ могут быть обусловлены метаплазией поврежденного альвеолярного эпителия, т.е. увеличением массы клеток, секретирующих муцины, так называемой бронхиолизацией альвеол. Продолжающиеся исследования должны ответить на вопрос о роли данных биомаркеров в ранней диагностике и мониторинге пациентов с ПФ разной этиологии. Мы исследовали сывороточный уровень СА-19-9 и СА-125 в 2 группах пациентов с ИЗЛ различной этиологии, сформированных на основании наличия/отсутствия критериев прогрессирования.

Другим важным, но зачастую недооцененным звеном цепи патогенетических событий ПФ является нарушение как легочной, так и системной микроциркуляции. Редукция сосудистого русла при ИЗЛ продемонстрирована как в морфологических исследованиях легочной ткани, так и на КТ ОГК с помощью современных методов постпроцессинговой обработки. Убедительно показан aberrantный неоангиогенез в участках легочной ткани, прилегающих к зонам фиброза, что обосновывает исследовательский интерес к неинвазивной оценке микрососудистого русла [22–24]. В ревматологии важным диагностическим инструментом является капилляроскопия ногтевого валика, позволяющая оценить морфологию капиллярных петель ногтевого ложа. Так, при системной склеродермии определяются увеличенные и гигантские капилляры, кровоизлияния в перикапиллярной зоне, наличие распространенных бессосудистых зон [25].

Поражение легочного интерстиция при системных заболеваниях соединительной ткани является важнейшим

Зайцева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ.
ORCID: 0000-0001-7155-5730

Шергина Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд. функциональной диагностики ФГБНУ ЦНИИТ.
ORCID: 0000-0002-1433-5720

Адамовская Евгения Николаевна – врач-пульмонолог, аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ.
E-mail: janee1709@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0937-3167

Anna S. Zaytseva. ORCID: 0000-0001-7155-5730

Elena A. Shergina. ORCID: 0000-0002-1433-5720

Evgeniya N. Adamovskaya. ORCID: 0000-0002-0937-3167

прогностическим признаком, и ПФ легких – это ведущая причина смерти у данной категории пациентов. Появляются данные о значимой корреляции между поражением легких и особенностями капилляроскопической картины [26]. Данные по диагностической и прогностической ценности капилляроскопии в диагностике ИЗЛ другой этиологии крайне ограничены. Изучение капилляроскопических особенностей у пациентов с ИЗЛ как с признаками прогрессирования, так и без таковых также явилось целью нашего исследования.

Цель работы – определить потенциальную роль биомаркеров эпителиального повреждения (углеводных антигенов 19-9 и 125) в сыворотке крови и возможности капилляроскопии ногтевого валика в диагностике прогрессирующего фибротического фенотипа ИЗЛ (ПФ-ИЗЛ).

Материалы и методы

В исследование включены 43 пациента с интерстициальными изменениями в легких по данным КТ ОГК. В соответствии с критериями An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults (2022 г.) участников разделили на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, у которых отсутствовали критерии прогрессии ИЗЛ за 12 мес, предшествующих включению в исследование; во 2-ю распределили пациентов, имеющих как минимум 2 из 3 критериев прогрессирования: нарастание респираторных симптомов; физиологические критерии прогрессирования [снижение форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ на 5% (и больше) и/или диффузионной способности легких по монооксиду углерода на 10% (и больше) от исходных значений]; нарастание рентгенологических признаков фиброза.

Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ЦНИИТ, протокол №2/2 от 21.02.2023. Всем участникам помимо общеклинического обследования (сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование) проводили исследования параметров легочной функции (форсированную спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионный тест), высокоразрешающую КТ с полуколичественной оценкой интерстициальных изменений по шкале Warrick, где балльную оценку высчитывали на основании характера и степени паренхиматозных и интерстициальных изменений на КТ ОГК. Общий балл мог варьировать от 0 до 30, где более высокий указывает на более высокую степень выявляемых изменений.

«Индекс альвеолита» рассчитывали на основе наличия и степени повышения плотности легочной ткани по типу «матового стекла» (от 0 до 4). «Индекс фиброза» высчитывали на основе неровности и иррегулярности плевры, ретикулярных изменений, изменений по типу «сотового легкого» и крупных субплевральных кист – с присвоением от 0 до 26 баллов. Учитывая известный факт, что морфологический субстрат симптома «матового стекла» не всегда представлен воспалительной инфильтрацией интерстициальных структур, а может быть отражением фибротического ремоделирования внутридолькового интерстиция, мы приняли решение не выделять «индекс альвеолита» и «индекс фиброза», а учитывать и анализировать общую сумму баллов.

Выполняли также ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с балльной оценкой по методу, предложенному N. Buda и соавт. в 2015 г. [27]. Оценивали от 0 до 35 баллов толщину, наличие/отсутствие иррегулярности плевральной линии, количество В-линий и наличие/отсутствие соногра-

Таблица 1. Шкала капилляроскопических изменений

Table 1. Capillary change scale

Параметр	Результат	Баллы
Плотность капилляров	Более 7 капилляров на 1 мм	0
	7–5 капилляров на 1 мм	1
	Менее 5 капилляров на 1 мм	2
Форма капиллярной петли	U-образные или форма шпильки; не более 25% извитых и спиралевидных капилляров	0
	25–50% капилляров аномальной формы	1
	Более 50% аномальных капилляров и/или наличие неангиогенетически измененных капилляров – капилляров «причудливой» формы	2
	Отсутствуют	0
Микрогеморрагии	Единичные	1
	Сливные, множественные	2
Увеличенные капилляры (диаметр петли более 20 мкм)	Отсутствуют (диаметр петли менее 20 мкм)	0
	Единичные	1
	Множественные и/или гигантские (диаметр петли более 50 мкм)	2
	Отсутствуют	0
Стазы	Единичные	1
	Крупные, множественные	2
Длина перикапиллярной зоны (мкм)	До 100 мкм	0
	Более 100 мкм	1
	Выраженный перикапиллярный отек	2
	Отсутствуют	0
Аваскулярные зоны	Единичные	1
	Множественные и распространенные	2
Общий балл		

фического феномена «белые легкие», а также распространенность изменений. Для оценки изменений системной микроциркуляции выполняли капилляроскопию ногтевого ложа, анализировали плотность капилляров дистального ряда ногтевого валика, морфологию капиллярных петель, наличие/отсутствие увеличенных и/или гигантских капилляров, бессосудистых зон, капиллярных стазов и микрогеморрагий, а также ширину перикапиллярной зоны.

Стратификацию выраженности изменений проводили в баллах с помощью шкалы, специально разработанной в нашей клинике (табл. 1). Полученные данные анализировали с помощью пакета статистических инструментов в программе Excel и STATISTICA 7.0. Межгрупповое сравнение производили с помощью Т-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Для анализа взаимосвязи призна-

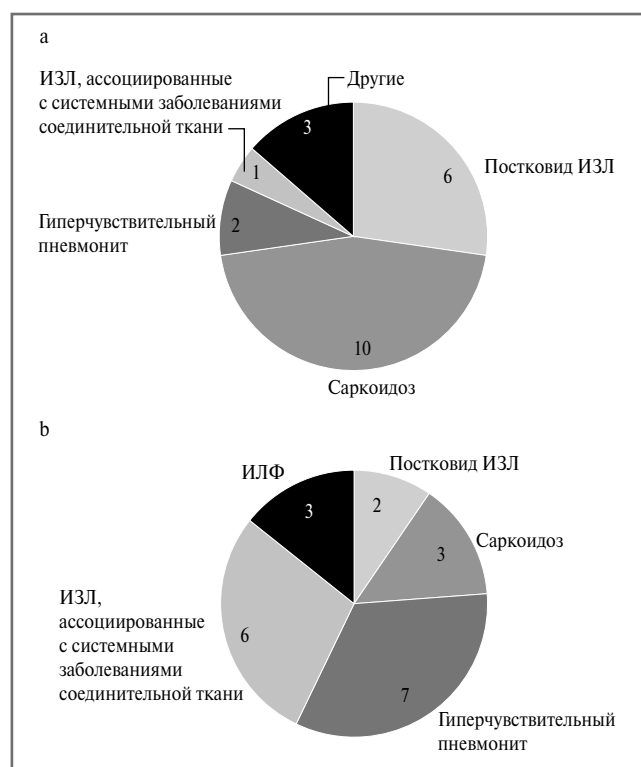


Рис. 1. Нозологическая структура исследуемых групп:
a – непрогрессирующие ИЗЛ; b – прогрессирующие ИЗЛ.

Fig. 1. Nosological structure of the studied groups:
a – non-progressive interstitial lung diseases; b – progressive interstitial lung diseases.

ков применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Данные описательной статистики представлены в виде медианы, 1 и 3-го квартилей. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

В соответствии с установленными критериями прогрессирования ИЗЛ 43 включенных в исследование пациента разделили на 2 группы. В 1-ю (пациенты с ИЗЛ без прогрессирования) вошли 22 участника, во 2-ю (ПФ-ИЗЛ) – 21 человек. Нозологическая структура обеих групп различалась и представлена в виде диаграмм (рис. 1). Обе группы сопоставимы по возрасту и гендерным характеристикам (табл. 2).

Установлено, что пациенты из группы с ПФ-ИЗЛ имели большую выраженность одышки по шкале Комитета медицинских исследований Modified Medical Research Council Scale (mMRC), достоверно более низкие значения диффузионной способности легких. Различия в показателях спирометрии (ФЖЕЛ и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$) не имели статистической значимости. С помощью методов торакальной визуализации по Warrick для полуколичественной оценки паренхиматозных изменений на КТ ОГК установлено, что у пациентов с ПФ-ИЗЛ достоверно большая выраженность фиброзных изменений, а также существенно сильнее выражены сонографические артефакты, которые по данным УЗИ отражают фибротический процесс на территории легочного интерстиция, что подтверждается большим баллом по полуколичественной шкале N. Buda и соавт. (2015 г.). При анализе концентрации углеводного антигена СА-19-9 в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдался достоверно больший уровень данного параметра ($p < 0,01$).

Таблица 2. Характеристика пациентов обеих исследуемых групп

Table 2. Characteristics of patients in the study groups

Показатели	Непрогрессирующие	Прогрессирующие	<i>p</i>
Число пациентов, абс.	22	21	–
Мужчины, абс.	8	9	NS
Женщины, абс.	14	12	NS
Возраст <i>Me</i> [Q1; Q3]	59,5 [52,5; 63]	63 [47; 71]	0,75
Одышка по mMRC	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,06
$ОФВ_1$, л	2,29 [1,9; 2,88]	2,16 [1,7; 2,5]	0,81
$ОФВ_1$, % от должного	90,7 [76,37; 101,5]	83 [65,5; 98]	0,56
ФЖЕЛ, л	2,77 [2,3; 5,3]	2,5 [2,16; 3,08]	0,8
ФЖЕЛ, % от должного	85,8 [73,4; 107,65]	82 [71; 93,7]	0,53
Индекс Генслера, %	76,4 [74; 84,4]	81,9 [77,4; 87,25]	0,3
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода, % от должного	64,8 [39,1; 73,4]	35,3 [26,4; 43,9]	0,002
КТ по Warrick, балл	11 [10; 13]	17 [15; 19]	0,001
УЗИ легких, балл	12 [7; 16]	20 [15,5; 22,5]	0,001
Шкала капилляроскопии	3,5 [3; 4]	4 [3,7; 6]	0,02
СА-19-9, Ед/мл	4 [2,25; 6]	13 [5; 47,2]	0,01
СА-125, Ед/мл	17 [11,5; 35,7]	33 [18; 51]	0,96

Для оценки взаимосвязи между биомаркерами проведен корреляционный анализ Спирмена. Выявлена статистически достоверная прямая связь между СА-19-9 и оценкой по шкале Warrick ($R=0,38$; $p \leq 0,05$), стратификацией УЗИ-изменений по шкале N. Buda ($R=0,31$; $p \leq 0,05$) и обратная связь с показателем диффузионной способности легких ($R=-0,35$; $p \leq 0,05$). Выраженность капилляроскопических изменений по разработанной нами шкале прямо коррелировала с распространенностью изменений на КТ ОГК (Warrick-тест), $R=0,37$; $p \leq 0,05$, и балльной оценкой изменений в легких, подтвержденных УЗИ ($R=0,34$; $p \leq 0,05$).

Заключение

ПФ легких – фенотип ИЗЛ, для которого в терапевтическом арсенале отсутствуют средства, позволяющие свести к регрессии или полностью прекратить продолжающееся фиброобразование. Одобренные и зарегистрированные препараты для лечения ИЛФ (нинтеданиб и пирфенидон)

и ПФ-ИЗЛ другой этиологии (интерстициальной) способны лишь замедлить темпы снижения легочной функции и снизить риск обострений, однако прогноз у этой категории пациентов остается крайне неблагоприятным [28]. Ранняя инициация антифибротической терапии способна улучшить прогноз при ПФ-ИЗЛ, а поздняя диагностика и отсроченное начало лечения несут за собой фатальные последствия [29, 30].

Этим и объясняется острая необходимость в поиске биомаркеров ПФ, позволяющих своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии и упреждающе модифицировать терапевтическую тактику. Принимая во внимание факт, что повреждение альвеолярного эпителия и нарушения микроциркуляции занимают важнейшие места в цепи патогенетических событий ПФ на территории легочного интерстиция, мы исследовали концентрацию СА-19-9 и СА-125 как продуктов, экспрессируемых метапластическим измененным альвеолярным эпителием, а также выполняли капилляроскопию ногтевого валика для выявления признаков нарушения системной микроциркуляции.

В данной работе мы выявили значимо больший сывороточный уровень СА-19-9 и выраженность капилляроскопических аномалий, а также достоверную корреляцию этих параметров с изменениями на КТ ОГК (Warrick-тест) [31] и УЗИ легких [27]. Полученные данные демонстрируют возможность неинвазивной диагностики ПФ-ИЗЛ и требуют дальнейших исследований и проспективного наблюдения для оценки их диагностической и прогностической роли, а также определения места в клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ЦНИИТ, протокол №2/2 от 21.02.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia, local ethics committee, Protocol №2/2 of 21.02.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КТ – компьютерная томография
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПФ-ИЗЛ – прогрессирующий фибротический фенотип ИЗЛ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
mMRC – Modified Medical Research Council Scale, шкала Комитета медицинских исследований

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-68. DOI:10.1056/NEJMra2005230
2. Wild JM, Porter JC, Molyneaux PL, et al. Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK Interstitial Lung Disease-Long COVID Study (UKILD-Long COVID). *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001049. DOI:10.1136/bmjresp-2021-001049
3. Valenzuela C, Waterer G, Raghu G. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? *Eur Respir J*. 2021;58(6):2101956. DOI:10.1183/13993003.01956-2021
4. Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00597-2021. DOI:10.1183/23120541.00597-2021
5. Gagliardi M, Berg DV, Heylen CE, et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci Rep*. 2021;11(1):23988. DOI:10.1038/s41598-021-03481-8
6. Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, et al. Incidence, prevalence, and national burden of interstitial lung diseases in India: Estimates from two studies of 3089 subjects. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271665. DOI:10.1371/journal.pone.0271665
7. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-27. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217455
8. Lorent N, Vande Weygaerde Y, Claeys E, et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00004-2022. DOI:10.1183/23120541.00004-2022
9. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302(1):228-40. DOI:10.1111/imr.12977
10. Udawadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S41-7. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_818_20
11. Allen RJ, Guillen-Guio B, Croot E, et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2103132. DOI:10.1183/13993003.03132-2021
12. Dhooria S, Maturu VN, Talwar D, et al. A multicenter survey study of antifibrotic use for symptomatic patients with post-COVID-19 interstitial lung abnormalities. *Lung India*. 2022;39(3):254-60. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_568_21

13. Al-Kuraishy HM, Batiha GE, Faidah H, et al. Pirfenidone and post-Covid-19 pulmonary fibrosis: invoked again for realistic goals. *Inflammopharmacology*. 2022;30(6):2017-26. DOI:10.1007/s10787-022-01027-6
14. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-47. DOI:10.1164/rccm.202202-0399ST
15. Zhong D, Wu C, Bai J, et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19695. DOI:10.1097/MD.00000000000019695
16. Elhai M, Avouac J, Allanore Y. Circulating lung biomarkers in idiopathic lung fibrosis and interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases: Where do we stand? *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):480-91. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.01.006
17. Barratt SL, Creamer AW, Adamali HI, et al. Use of peripheral neutrophil to lymphocyte ratio and peripheral monocyte levels to predict survival in fibrotic hypersensitivity pneumonitis (fHP): a multicentre retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001063. DOI:10.1136/bmjresp-2021-001063
18. Achaiah A, Rathnapala A, Pereira A, et al. Monocyte and neutrophil levels are potentially linked to progression to IPF for patients with indeterminate UIP CT pattern. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e000899. DOI:10.1136/bmjresp-2021-000899
19. Tomassetti S, Poletti V, Ravaglia C, et al. Incidental discovery of interstitial lung disease: diagnostic approach, surveillance and perspectives. *Eur Respir Rev*. 2022;31(164):210206. DOI:10.1183/16000617.0206-2021
20. Trappe A, Donnelly SC, McNally P, Coppinger JA. Role of extracellular vesicles in chronic lung disease. *Thorax*. 2021;76(10):1047-56. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216370
21. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):946-55. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30430-7
22. Yanagihara T, Jones KD. Demystifying morphomolecular alterations of vasculature in interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1902446. DOI:10.1183/13993003.02446-2019
23. Ackermann M, Stark H, Neubert L, et al. Morphomolecular motifs of pulmonary neoangiogenesis in interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1900933. DOI:10.1183/13993003.00933-2019
24. Chung JH, Adegunsoye A, Cannon B, et al. Differentiation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease Using Quantitative Imaging. *J Clin Med*. 2021;10(12):2663. DOI:10.3390/jcm10122663
25. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al; EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation*. 2016;23(5):364-72. DOI:10.1111/micc.12281
26. Ruaro B, Confalonieri M, Salton F, et al. The Relationship between Pulmonary Damage and Peripheral Vascular Manifestations in Systemic Sclerosis Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5):403. DOI:10.3390/ph14050403
27. Buda N, Piskunowicz M, Porzezińska M, et al. Lung Ultrasonography in the Evaluation of Interstitial Lung Disease in Systemic Connective Tissue Diseases: Criteria and Severity of Pulmonary Fibrosis – Analysis of 52 Patients. *Ultraschall Med*. 2016;37(4):379-85. DOI:10.1055/s-0041-110590
28. Shumar JN, Chandel A, King CS. Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on INBUILD. *J Clin Med*. 2021;10(11):2285. DOI:10.3390/jcm10112285
29. Mori Y, Kondoh Y. What parameters can be used to identify early idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Investig*. 2021;59(1):53-65. DOI:10.1016/j.resinv.2020.10.008
30. Sugino K, Ono H, Watanabe N, et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):218. DOI:10.1186/s12890-021-01595-3
31. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1520-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом

А.А. Зайцев^{1,2}, И.В. Лешенко³⁻⁵, Н.А. Эсаулова^{3,5}, И.А. Викторова⁶

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁴Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁵ООО «Медицинское объединение „Новая больница“», Екатеринбург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, раствор для приема внутрь, в сравнении с препаратом Аскорил экспекторант, сироп (комбинация бромгексина, гвайфенезина и сальбутамол), в терапии продуктивного кашля (ПК) у взрослых пациентов с острым бронхитом (ОБ).

Материалы и методы. В открытое рандомизированное исследование III фазы включены пациенты с ОБ, имеющие ПК с затруднением отхождения мокроты. Все 244 пациента рандомизированы в соотношении 1:1 и получали по 10 мл исследуемого препарата или препарата сравнения 3 раза в день в течение 2 нед. Через 7 и 14 дней лечения врач оценивал субъективные жалобы и эффективность терапии. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с высокой и очень высокой эффективностью.

Результаты. Первичной конечной точки достигли 70 (0,5738) пациентов в группе исследуемого препарата и 54 (0,4426) в группе препарата сравнения ($p=0,04$). Межгрупповая разница долей составила 0,1311 [95% доверительный интервал 0,0057; 0,2566]. Нижняя граница 95% доверительного интервала была выше нуля, что подтверждает превосходство терапии исследуемым препаратом над терапией препаратом Аскорил экспекторант. Доля пациентов с уменьшением суммы баллов на 1 балл и полным разрешением всех симптомов согласно «Модифицированному опроснику по облегчению кашля и отхождению мокроты» через 7 и 14 дней была выше в группе исследуемого препарата, чем в группе препарата сравнения. Группы терапии не различались статистически значимо по частоте нежелательных явлений.

Заключение. Эффективность применения нового комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, для терапии ПК у взрослых пациентов с ОБ превосходит эффективность препарата Аскорил экспекторант. Профили безопасности исследуемого препарата и препарата сравнения были сопоставимыми.

Ключевые слова: острый бронхит, клиническое исследование, левосальбутамол, сальбутамол, амброксол, бромгексин, гвайфенезин

Для цитирования: Зайцев А.А., Лешенко И.В., Эсаулова Н.А., Викторова И.А. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. Терапевтический архив. 2023;95(3):236–242. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202099

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Острый бронхит (ОБ) – острое/подострое воспаление нижних отделов дыхательных путей, основным клиническим симптомом которого является продуктивный, реже

непродуктивный, кашель (ПК). Пациентам с ОБ и ПК рекомендовано назначение мукоактивной терапии для облегчения отхождения мокроты [1]. По механизму действия мукоактивные препараты подразделяют на мукокинетики,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Тел.: +7(499)263-29-20; e-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Лешенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ», врач-пульмонолог ООО «МО „Новая больница“». ORCID: 0000-0002-1620-7159

Эсаулова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. пульмонологическим отд-нием ООО «МО „Новая больница“». ORCID: 0000-0001-9565-3570

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ, гл. внештат. специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Омской области. ORCID: 0000-0001-8728-2722

✉ **Andrey A. Zaitsev.** E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Igor V. Leshchenko. ORCID: 0000-0002-1620-7159

Natalia A. Esaulova. ORCID: 0000-0001-9565-3570

Inna A. Viktorova. ORCID: 0000-0001-8728-2722

Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis

Andrey A. Zaitsev^{1,2}, Igor V. Leshchenko^{3–5}, Natalia A. Esaulova^{3,5}, Inna A. Viktorova⁶

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²ROSBIOTECH, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁴Ural Research Institute of Phthysiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthysiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia;

⁵LLC “Medical Association “New Hospital”, Yekaterinburg, Russia;

⁶Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol, oral solution, versus Ascoril Expectorant, syrup (combination of bromhexine, guaifenesin, and salbutamol) in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis.

Materials and methods. This open-label, randomized, phase III study included patients with acute bronchitis who had a productive cough with difficulty in sputum expectoration. 244 patients were randomized in a 1:1 ratio and received 10 mL of the study drug or reference drug 3 times daily for 2 weeks. After 7 and 14 days of treatment, the physician evaluated patient's subjective complaints and the efficacy of therapy. The primary endpoint was the proportion of patients with high and very high efficacy.

Results. The primary endpoint was reached by 70 (0.5738) patients in the study drug group and 54 (0.4426) in the reference drug group ($p=0.04$). The intergroup difference was 0.1311 [95% confidence interval: 0.0057; 0.2566]. The lower limit of the 95% confidence interval was above zero, which confirms the superiority of therapy with the study drug over therapy with Ascoril Expectorant. The proportion of patients with a 1-point total score reduction and with complete resolution of all symptoms according to the Modified Cough Relief and Sputum Expectoration Questionnaire after 7 and 14 days was numerically higher in the study drug group versus the reference drug group. There were no statistically significant differences between the groups in the incidence of adverse events.

Conclusion. The efficacy of a new combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis is superior to the efficacy of Ascoril Expectorant. The safety profiles of the study drug and the reference drug were comparable.

Keywords: acute bronchitis, clinical trial, levosalbutamol, salbutamol, ambroxol, bromhexine, guaifenesin

For citation: Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):236–242. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202099

муколитики, мукорегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса. Мукокинетики менее эффективны и безопасны, чем муколитики и их комбинации с другими мукоактивными препаратами [2]. Комбинированные лекарственные средства сочетают активные вещества разных фармакологических групп в эффективной и безопасной дозировке. Примером синергичной комбинации является препарат Аскорил, содержащий бромгексин (муколитик), гвайфенезин (муколитик/мукокинетик) и сальбутамол (селективный β_2 -адреномиметик, стимулятор мукоцилиарного клиренса). Развитием этой комбинации стала замена бромгексина на амброксол и сальбутамола на левосальбутамол. Амброксол является муколитически активным метаболитом бромгексина и оказывает более выраженный клинический эффект [3]. Левосальбутамол представляет собой R-изомер рацемата сальбутамола. R-изомер обеспечивает терапевтический эффект сальбутамола, тогда как S-изомер фармакологически не активен [4]. Прямое сравнение эффективности и безопасности новой мукоактивной комбинации и Аскорила представляет интерес для практикующих врачей.

В статье представлены результаты открытого рандомизированного клинического исследования, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, раствор для приема внутрь, в сравнении с препаратом Аскорил экспекторант, сироп, в терапии ПК у взрослых пациентов с ОБ.

Материалы и методы

Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах фазы III проводилось в 9 исследователь-

ских центрах Российской Федерации в 2019–2020 гг. Проведение исследования одобрено Советом по этике №196 от 23.07.2019 Минздрава России. До начала процедур исследования от каждого участника получено письменное информированное согласие.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет включительно, имеющих клинический диагноз ОБ (длительность заболевания – не менее 48 ч с момента выявления ПК с затруднением отхождения мокроты). Не включали пациентов с кашлем, возможно, возникшим по другой причине, такой как аллергический ринит, синусит, тонзиллит, гастроэзофагеальный рефлюкс. Пациенты с сопутствующими заболеваниями (например, хроническим бронхитом) могли быть включены в исследование, если врач-исследователь расценивал, что первичной причиной ПК с трудноотделяемой мокротой являлся именно ОБ. В исследование не включали пациентов с пневмонией, туберкулезом либо их признаками, выявленными при рентгенографии, онкологическими и другими клинически значимыми заболеваниями, а также беременных и кормящих женщин. На протяжении исследования пациенты не должны были принимать на постоянной основе такие препараты, как теофиллин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, к запрещенной терапии также относились антигистаминные, противовирусные, бронхолитические препараты и средства, влияющие на секрецию мокроты и подавляющие кашлевой рефлекс. Антибактериальная терапия могла быть назначена по решению врача-исследователя, но не ранее чем через 3 дня после начала терапии в рамках исследования.

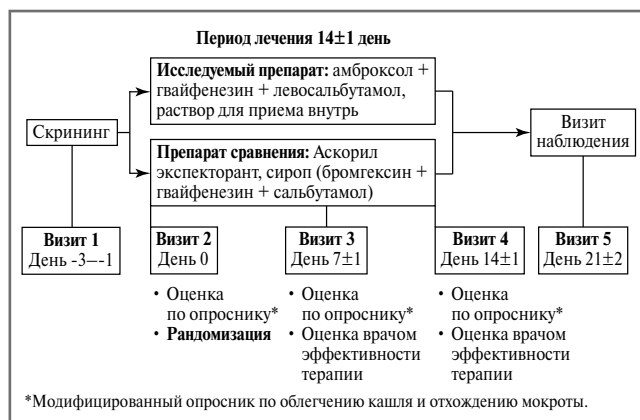


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

Дизайн исследования схематично изображен на рис. 1. В период скрининга пациентам выполняли рентгенографию грудной клетки. Электрокардиографию в 12 отведениях и клинично-лабораторное обследование проводили на скрининге и на Визите 4. Физикальное обследование, включая аускультацию легких, и измерение жизненно важных показателей выполняли на скрининге и на Визитах 2–4. В течение 2-недельного периода лечения пациенты принимали 3 раза в день по 10 мл исследуемого препарата (амброксола гидрохлорид 30 мг; гвайфенезин 100 мг; левосальбутамола сульфат, эквивалентный левосальбутамолу 1 мг) или препарата сравнения Аскорил экспекторант (бромгексина гидрохлорид 4 мг; гвайфенезин 100 мг; сальбутамола сульфат, эквивалентный сальбутамолу 2 мг). На визите наблюдения выполнялся контроль нежелательных явлений (НЯ) и сопутствующей терапии.

Оценки эффективности. На Визите 2 до приема пациентами исследуемой терапии и на Визитах 3 и 4 врач-исследователь оценивал наличие и выраженность субъективных жалоб у пациента с помощью «Модифицированного опросника по облегчению кашля и отхождению мокроты», состоящего из 5 вопросов, касающихся частоты эпизодов кашля днем и ночью, тяжести эпизодов кашля, легкости при откашливании мокроты и дискомфорта в груди. Каждый вопрос оценивался от 1 до 5 баллов (высокий балл соответствует большей тяжести состояния), общее максимальное значение – 25 баллов. На Визитах 3 и 4 врач-исследователь проводил общую оценку эффективности терапии согласно следующим категориям: «очень высокая эффективность» (полное прекращение кашля через 3–5 дней лечения, сумма баллов по модифицированному опроснику 5, результаты аускультации в пределах нормы на Визите 3), «высокая эффективность» (полное прекращение кашля через 6–8 дней лечения, заметное облегчение отхождения мокроты, результаты аускультации показывают значительное улучшение на Визите 3), «удовлетворительная эффективность» (полное прекращение кашля через 13–15 дней лечения, умеренное облегчение отхождения мокроты, результаты аускультации показывают улучшение на Визите 4), «низкая эффективность» (незначительное улучшение изучаемых показателей в течение периода лечения), «отсутствие эффективности» (отсутствие улучшения в течение периода лечения или ухудшение симптомов). Первичной конечной точкой (ПКТ) исследования была доля пациентов с «очень высокой эффективностью» и «высокой эффективностью». Дополнительные конечные точки включали доли пациентов с уменьшением суммы баллов на 1 балл и полным раз-



Рис. 2. Распределение пациентов.

Fig. 2. Distribution of patients.

решением всех симптомов согласно Модифицированному опроснику на Визитах 3 и 4, а также среднее изменение суммы баллов от исходного уровня на Визите 4.

Статистический анализ. Анализ не меньшей эффективности по ПКТ выполнялся в популяции PP (популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии и завершивших исследование без значимых отклонений от протокола) путем построения двустороннего 90% доверительного интервала (ДИ) для разности долей в группах исследуемого препарата и препарата сравнения (T-R) с помощью метода Miettinen–Nurminen asymptotic score [5]. Тестировали следующие гипотезы: $H_0: T-R \leq -0,15$, $H_1: T-R > -0,15$. Не меньшая эффективность считалась доказанной, если нижняя граница ДИ $> -0,15$. В рамках дополнительного анализа ПКТ аналогичный анализ выполняли в популяции mITT (популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии, включая досрочно выбывших из исследования), а также тестировали гипотезу превосходства, для чего сравнивали нижние границы двусторонних 90 и 95% ДИ для T-R с 0. Дополнительные конечные точки анализировали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (для категориальных переменных) и методами дисперсионного анализа ANOVA и ковариационного анализа ANCOVA с включением в модель исходного уровня в качестве ковариаты и группы терапии в качестве фиксированных эффектов (для количественных переменных). Анализ безопасности выполняли в популяции безопасности, совпадающей с mITT.

Результаты

Распределение пациентов по группам и популяциям представлено на рис. 2. Группы терапии были сбалансированы по демографическим характеристикам пациентов (табл. 1). Между группами не выявлено статистически значимых различий по частоте предшествующих/сопутствующих заболеваний и частоте применения предшествующей и/или сопутствующей терапии ($p > 0,05$). Среднее время (стандартное отклонение), прошедшее с момента выявления ПК, на момент скрининга составило 1,0 (0,57) день в

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов
Table 1. Demographic characteristics of patients

	Амброксол + гвайфенезин + левосаль- бутамол	Аскорил экспекто- рант	<i>p</i>
Популяция mITT	<i>n</i> =122	<i>n</i> =122	
Возраст, лет			
среднее (СО);	39,3 (12,13);	40,6 (12,45);	0,391*
медиана;	38,0;	40,0;	
минимум- максимум	18,0–64,0	18,0–64,0	
Пол			0,590**
женский	82 (67,2%)	78 (63,9%)	
мужской	40 (32,8%)	44 (36,1%)	
Раса			>0,999***
европеоидная	121 (99,2%)	122 (100,0%)	
монголоидная	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
Популяция РР	<i>n</i> =119	<i>n</i> =121	
Возраст, лет			
среднее (СО);	39,4 (12,19);	40,8 (12,40);	0,385*
медиана;	38,0;	40,0;	
минимум- максимум	18,0–64,0	18,0–64,0	
Пол			0,469**
женский	81 (68,1%)	77 (63,6%)	
мужской	38 (31,9%)	44 (36,4%)	
Раса			0,496***
европеоидная	118 (99,2%)	121 (100,0%)	
монголоидная	1 (0,8%)	0 (0,0%)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 3: СО – стандартное отклонение; *ANOVA, **критерий хи-квадрат, ***точный критерий Фишера.

группе исследуемого препарата и 0,9 (0,44) дня в группе препарата сравнения ($p=0,103$, популяция РР). На Визитах 3 и 4 все пациенты, продолжавшие участие в исследовании, соответствовали критерию приверженности терапии (приняли не менее 80% количества препарата, рассчитанного на дату соответствующего визита).

Оценка эффективности по ПКТ. Распределение пациентов по категориям эффективности согласно оценке врача-исследователя и по результатам аускультации на Визите 4 представлено на рис. 3. Результаты тестирования гипотез приведены в табл. 2. В популяции РР нижняя граница 90% ДИ для межгрупповой разницы долей пациентов, достигших ПКТ, была выше установленной границы -0,15, что подтверждает не меньшую эффективность исследуемого препарата относительно препарата сравнения ($p<0,0001$ для тестирования гипотезы не меньшей эффективности). Аналогичный результат получен в популяции mITT ($p<0,0001$). В популяции mITT нижние границы 90 и 95% ДИ были выше нуля, что свидетельствует о превосходстве терапии исследуемым препаратом над терапией препаратом Аскорил экспекторант по анализируемой ПКТ (см. табл. 2, $p=0,04$ для тестирования гипотезы превосходства).

Таблица 2. Анализ ПКТ: доля пациентов с «очень высокой эффективностью» и «высокой эффективностью» согласно оценке эффективности терапии врачом-исследователем

Table 2. Primary endpoint analysis: proportion of patients with “very high efficacy” and “high efficacy” according to the physician's overall assessment of the efficacy of therapy

	Амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол	Аскорил экспекторант
Анализ не меньшей эффективности. Популяция РР	<i>n</i> =119	<i>n</i> =121
Число и доля пациентов, достигших ПКТ (СО)	<i>n</i> =70	<i>n</i> =54
	0,5882 (0,0451)	0,4463 (0,0452)
Межгрупповая раз- ница долей	0,1420	
[Двусторонний 90% ДИ]	[0,0370; 0,2469]	
Одностороннее значение <i>p</i> , тестиро- вание гипотезы не меньшей эффек- тивности (граница -0,15)	<0,0001	
Анализ превосход- ства. Популяция mITT	<i>n</i> =122	<i>n</i> =122
Число и доля паци- ентов, достигших ПКТ (СО)	<i>n</i> =70	<i>n</i> =54
	0,5738 (0,0448)	0,4426 (0,0450)
Межгрупповая раз- ница долей	0,1311	
[Двусторонний 90% ДИ]	[0,0259; 0,2364]	
[Двусторонний 95% ДИ]	[0,0057; 0,2566]	
Двустороннее значе- ние <i>p</i> , тестирование гипотезы превосход- ства (граница = 0)	0,040*	

*Критерий хи-квадрат.

Оценка эффективности по дополнительным конечным точкам. Статистически значимых различий между группами терапии по дополнительным конечным точкам не выявлено (табл. 3, $p>0,05$, популяция mITT). Тем не менее доля пациентов с уменьшением суммы баллов на 1 балл и полным разрешением всех симптомов согласно «Модифицированному опроснику по облегчению кашля и отхождению мокроты» была численно выше в группе исследуемого препарата, чем в группе препарата сравнения.

Оценка безопасности. В популяции mITT зарегистрировано 28 НЯ у 16,39% (20) пациентов в группе исследуемого препарата и 23 НЯ у 15,57% (19) пациентов в группе препарата сравнения ($p>0,999$). Наиболее частыми НЯ

были повышение скорости оседания эритроцитов (4,10% vs 4,10%), пирексия (4,10% vs 3,28%), головная боль (2,46% vs 1,64%), першение в горле (1,64% vs 0,82%), головокружение (1,64%; только в группе исследуемого препарата), тошнота (2,46%; только в группе препарата сравнения). Группы терапии не отличались статистически значимо по частоте НЯ, сгруппированных по категориям классификации MedDRA и другим характеристикам ($p>0,05$). Ни одно из НЯ не удовлетворяло критериям серьезности и не привело к досрочному выбыванию пациентов из исследования. Все НЯ характеризовались легкой степенью тяжести, за исключением одного случая умеренно тяжелой вирусной инфекции верхних дыхательных путей в группе исследуемого препарата, который был расценен как «не связанный с применением исследуемого препарата». К категории «связанных с изучаемой терапией» были отнесены 3 НЯ (2 случая першения в горле, хронический гастрит) у 2,46% (3) пациентов в группе исследуемого препарата и 5 НЯ (першение в горле, тошнота, головная боль, дисгевзия, сыпь) у 4,10% (5) пациентов в группе препарата сравнения ($p=0,722$). Все НЯ этой категории разрешились без последствий.

Обсуждение

Кашель на фоне ОБ является одной из ведущих причин обращения к врачу [2]. Большая часть лекарственных средств для лечения ПК имеет многолетнюю историю применения. По мере накопления новых данных меняется представление о соотношении пользы и риска применения некоторых препаратов. Так, в настоящее время применение мукокинетиков значительно сократилось, а комбинированные лекарственные средства, напротив, все более востребованы [2]. Примером эффективной мукоактивной комбинации является Аскорил, содержащий бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол. Высокая эффективность и безопасность препарата

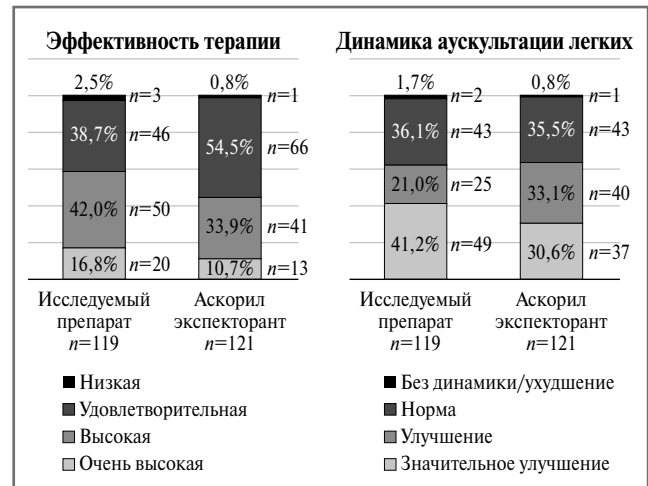


Рис. 3. Оценка врачом эффективности терапии на Визите 4. Популяция РР.

Fig. 3. Assessment of the treatment efficacy by the research doctor at Visit 4. PP population.

Аскорил показана в клинических исследованиях с участием пациентов с острым и хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, пневмонией и др. [6, 7]. Активные компоненты препарата Аскорил действуют синергично, способствуя освобождению бронхов от мокроты и разрешению кашля.

Пролекарство бромгексин метаболизируется в печени до амброксола, который стимулирует активность лизосом и синтез нейтральных полисахаридов и сурфактанта секреторными клетками эпителия бронхов. Гвайфенезин – отхаркивающее средство. Как и амброксол, гвайфенезин

Таблица 3. Анализ дополнительных конечных точек. Популяция mITT

Table 3. Analysis of additional endpoints. mITT population

		Амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол	Аскорил экспекторант	<i>p</i>
		<i>n</i> =122	<i>n</i> =122	
Уменьшение суммы баллов по опроснику* на 1 балл				
на Визите 3	Да	112 (91,8%)	106 (86,9%)	0,213~
	Нет	10 (8,2%)	16 (13,1%)	
на Визите 4	Да	121 (99,2%)	122 (100,0%)	>0,999^
	Нет	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
Полное разрешение симптомов согласно опроснику*				
на Визите 3	Да	16 (13,1%)	10 (8,2%)	0,213~
	Нет	106 (86,9%)	112 (91,8%)	
на Визите 4	Да	81 (66,4%)	70 (57,4%)	0,147~
	Нет	41 (33,6%)	52 (42,6%)	
Изменение суммы баллов по опроснику* от исходного уровня на Визите 4				
Среднее (СО); медиана; минимум-максимум		-8,2 (2,21); -8,0; -12,0--0,0	-7,8 (2,37); -8,0; -13,0--2,0	0,250#
Анализ ANCOVA: оценочная разница; [95% ДИ]		-0,2724; [-0,6772; 0,1323]		0,186

*«Модифицированный опросник по облегчению кашля и отхождению мокроты» (более высокий балл означает более тяжелое состояние), #ANOVA, ~критерий хи-квадрат, ^точный критерий Фишера.

стимулирует синтез нейтральных полисахаридов, а также повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи. Сальбутамол представляет собой рацемат двух энантиомеров, из которых фармакологически активным является R-изомер, или левосальбутамол. Левосальбутамол оказывает выраженное бронхорасширяющее и спазмолитическое действие, увеличивает жизненную емкость легких, снижает синтез медиаторов воспаления, а также стимулирует синтез нейтральных полисахаридов и активность реснитчатого эпителия бронхов [6].

Следующим этапом разработки мукоактивных препаратов для лечения ПК при ОБ стала замена бромгексина и сальбутамола на их фармакологически активные компоненты в комбинации бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол. В этом открытом рандомизированном исследовании эффективность и безопасность новой комбинации, содержащей амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, оценили в сравнении с препаратом Аскорил экспекторант у взрослых пациентов с ОБ и ПК. Всего 244 пациента с острым неосложненным бронхитом в 9 исследовательских центрах получали исследуемый препарат или препарат сравнения в течение 14 дней начиная с 2–5-го дня с момента выявления ПК с затруднением отхождения мокроты. Через 7 и 14 дней лечения врачи оценивали жалобы пациентов на кашель, отхождение мокроты и дискомфорт в груди с помощью опросника и проводили оценку общей эффективности терапии с учетом субъективных жалоб и данных физикальных обследований. По результатам оценки доля пациентов с высокой и очень высокой эффективностью терапии была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших исследуемый препарат (см. табл. 2, рис. 3). К 5-му дню лечения у 16,8% (20) пациентов из группы новой комбинации кашель прекратился полностью, в то время как в группе препарата Аскорил экспекторант доля таких пациентов составила 10,7% (13 пациентов). К 8-му дню лечения у 57,4% (70) пациентов из группы новой комбинации кашель полностью прекратился, а отхождение мокроты заметно облегчилось, в группе препарата Аскорил экспекторант доля таких пациентов составила 44,3% (54 пациента). К 14-му дню лечения у 41,2% (49) пациентов из группы новой комбинации зарегистрировано значительное улучшение результатов аускультации, в группе препарата Аскорил экспекторант доля таких пациентов составила 30,6% (37 пациентов); см. рис. 3.

В дополнение к основному анализу эффективности оценивали изменение суммы баллов по опроснику. Статистически значимых различий между группами терапии не выявлено, тем не менее доля пациентов с улучшением на 1 балл и полным разрешением всех симптомов через 7 и 14 дней лечения была численно выше в группе исследуемого препарата, чем в группе препарата сравнения (см. табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве терапии ПК при ОБ исследуемым препаратом над терапией препаратом Аскорил экспекторант.

Большая эффективность новой комбинации в известной степени ожидаема, так как амброксол превосходит бромгексин по клиническому эффекту при ПК [3, 8], а левосальбутамол является активным компонентом сальбутамола. Левосальбутамол демонстрирует в 2 раза большее сродство к β -адренорецепторам, чем рацемат сальбутамола, и в 100 раз большее, чем S-энантиомер [4]. Помимо большей эффективности замена бромгексина и сальбутамола на их активные компоненты позволяет снизить фармакологическую нагрузку на пациента, что может способствовать более благоприятному профилю безопасности терапии и большей

приверженности лечению. В настоящем исследовании группы терапии не отличались статистически значимо по общей частоте НЯ, а также по частоте НЯ различных типов. Ни одного серьезного НЯ не зарегистрировано. Все НЯ, связанные с применением исследуемой терапии, имели легкую степень тяжести и разрешились без последствий.

Таким образом, согласно результатам исследования эффективность применения нового комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, для терапии ПК у взрослых пациентов с ОБ превосходит эффективность препарата Аскорил экспекторант. Профили безопасности исследуемого препарата и препарата сравнения были сопоставимыми. Соотношение пользы и риска применения комбинации амброксола, гвайфенезина и левосальбутамола для лечения ПК на фоне ОБ является благоприятным.

Следующим этапом исследования комбинации амброксола, гвайфенезина и левосальбутамола станет оценка эффективности и безопасности применения препарата у детей, а также сбор информации по безопасности в рамках рутинных мероприятий по фармаконадзору.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Гленмарк». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Glenmark. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Советом по этике Минздрава России, №196 от 23.07.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Council of the Health Ministry of the Russian Federation №196 of 23.07.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам исследовательских центров: ООО «Семейная клиника» и ООО «МО „Новая больница“» (г. Екатеринбург), ООО «АрсВитэ Северо-Запад», ООО «НИЦ ЭКО-безопасность», ООО «Мейли» и ООО «Медицинская

клиника» (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ «Городская поликлиника №2» (г. Москва), Пятигорская городская клиническая больница №2 (г. Пятигорск), ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (г. Омск).

Appreciation. The authors express their gratitude to the staff of research centers: "Semeynaya Klinika" LLC and LLC

"Medical Association "New Hospital" (Yekaterinburg), "ArsVite Severo-Zapad" LLC, "RC Eco-Bezopasnost" LLC, "Meyli" LLC and "Meditsinskaya Klinika" LLC (Saint Petersburg), "City polyclinic №2" (Moscow), Pyatigorsk Municipal Clinical Hospital №2 (Pyatigorsk), Omsk State Medical University (Omsk).

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

НЯ – нежелательное явление

ОБ – острый бронхит

ПК – продуктивный кашель

ПКТ – первичная конечная точка

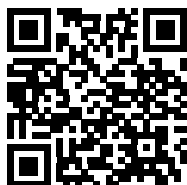
mITT – популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии, включая досрочно выбывших из исследования

PP-популяция – популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии и завершивших исследование без значимых отклонений от протокола

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайцев А.А., Лещенко И.В. Острый бронхит. Методические рекомендации. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2022. Режим доступа: https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/ostryj-bronhit_2022.pdf. Ссылка активна на 25.01.2023 [Zaitsev AA, Leshchenko IV. Ostryi bronhit. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Burdenko MMCH, 2022. Available at: https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/ostryj-bronhit_2022.pdf. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
2. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85-91 [Zaitsev AA, Okovityi SV. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):85-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2014861285-91
3. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Современные возможности мукоактивной терапии. *Фарматека*. 2015;14:81-4. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31934>. Ссылка активна на 25.01.2023 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kryukov EV. Modern potentials of mucoactive therapy. *Pharmateka*. 2015;14:81-4. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31934>. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
4. Лиджиева А.А., Смолярчук Е.А. Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;2:25-8. Режим доступа: https://www.vedomostinccsmp.ru/jour/article/view/36?locale=ru_RU. Ссылка активна на 25.01.2023 [Lidzhieva AA, Smolyarchuk EA. Levosalbutamol and new opportunities for the treatment of bronchial asthma (review of the related studies). *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;2:25-8. Available at: https://www.vedomostinccsmp.ru/jour/article/view/36?locale=ru_RU. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
5. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med*. 1985;4(2):213-26. DOI:10.1002/sim.4780040211
6. Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., и др. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая фармакология*. 2013;6:50-5. Режим доступа: http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf. Ссылка активна на 25.01.2023 [Nurgozhin TS, Gulyayev AE, Yermekbayeva BA, et al. The results of the international multicenter non-interventional clinical research of the effectiveness and safety of askoril expectorant in treatment of cough in the Republic of Kazakhstan and in the Republic of Uzbekistan. *Clinical Pharmacology*. 2013;6:50-5. Available at: http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
7. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *РМЖ*. 2011;23:1450. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Farmakologicheskie_podhody_k_protivokashlevoy_terapii/ Ссылка активна на 25.01.2023 [Okovityi SV, Anisimova NA. Pharmacological approaches to antitussive therapy. *RMJ*. 2011;23:1450. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Farmakologicheskie_podhody_k_protivokashlevoy_terapii/ Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
8. Клячкина И.Л. Муколитик амброксол в программе лечения заболеваний нижних дыхательных путей. *Справочник поликлинического врача*. 2010;10:15-9. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/5ab/5ab1177314ee568750560c9bd6acdd94.pdf>. Ссылка активна на 25.01.2023 [Klyachkina IL. Mucolytic ambroxol in the treatment of lung diseases. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2010;10:15-9. Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/5ab/5ab1177314ee568750560c9bd6acdd94.pdf>. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2023



OMNIDOCOR.RU

Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами

В.Н. Антонов✉, Г.Л. Игнатова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и ассоциирована со значительным социальным и экономическим ущербом для системы здравоохранения и общества. ХОБЛ и COVID-19 имеют много потенциально негативных взаимосвязей, которые могут привести к худшим исходам COVID-19, включая нарушение функции легких, пожилой возраст и сопутствующие заболевания.

Цель. Изучить эффективность и безопасность препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование включили 324 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областном пульмонологическом центре ГАУЗ «ОКБ №3» г. Челябинска в апреле–мае 2022 г. Основными конечными точками наблюдения на протяжении 3 и 6 мес для оценки эффективности явились динамика одышки по шкале Медицинского исследовательского центра mMRC, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, количество обострений, обращений за экстренной помощью, госпитализаций, полимеразная цепная реакция на SARS-CoV-2. Оценивали местные и общие реакции после иммунизации препаратом Эвусхелд (150 мг тиксагевимаб + 150 мг цилгавимаба, АстраЗенека).

Результаты и заключение. Эффективность доконтактной профилактики COVID-19 составила 88,8%. Препарат не провоцирует обострение основного заболевания. Основные клинические и функциональные показатели имеют положительную динамику к 6-му месяцу наблюдения. Препарат хорошо переносится и не имеет значимых ранних и поздних осложнений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, пассивная иммунизация, тиксагевимаб + цилгавимаб

Для цитирования: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л. Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами. Терапевтический архив. 2023;95(3):243–247. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202146 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of patients immunization with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies

Vladimir N. Antonov✉, Galina L. Ignatova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a high level of morbidity and mortality and is associated with significant social and economic damage to the health system and society. COPD and COVID-19 have many potentially negative relationships that can lead to worse outcomes of COVID-19, including impaired lung function, old age and the presence of concomitant diseases.

Aim. To assess efficacy and safety of the drug Tixagevimb + Cilgavimb for the pre-contact prevention of COVID-19 infection in patients with COPD.

Material and methods. A total of 324 male patients were included in the study, who were treated or monitored at the Regional Clinic Hospital №3 and the Regional Pulmonological Center of Chelyabinsk in April–May 2022. The main endpoints of observation, for 3 and 6 months, to assess the effectiveness were the dynamics of shortness of breath according to The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC, the The forced expiratory volume in 1 second, the number of exacerbations, emergency calls, hospitalizations, polymerase chain reaction for SARS-CoV-2. Local and general reactions after immunization were evaluated. The drug Evusheld (150 mg Tixagevimb + 150 mg Cilgavimb, AstraZeneca) was used for immunization.

Results and conclusion. The effectiveness of pre-contact prevention of COVID-19 was 88.8%. The administration of the drug does not provoke an exacerbation of the underlying disease. The main clinical and functional indicators have positive dynamics by the 6th month of follow-up. The drug is well tolerated and has no significant both early and late complications.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, passive immunization, Tixagevimb + Cilgavimb

For citation: Antonov VN, Ignatova GL. Efficacy and safety of patients immunization with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(3):243–247. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202146

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Антонов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, зам. дир. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, дир. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

✉ **Vladimir N. Antonov.** E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Galina L. Ignatova. ORCID: 0000-0002-0877-6554

COVID-19 как причина тяжелого альвеолярного повреждения легких явилась причиной более чем 6,3 млн смертей во всем мире по состоянию на март 2023 г. [1]. Наблюдательные исследования показывают, что риск смерти увеличивается при сопутствующих заболеваниях: ожирении, гипертонии, сахарном диабете 2-го типа и хронических заболеваниях легких [2].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и ассоциирована со значительным социальным и экономическим ущербом для системы здравоохранения и общества. ХОБЛ занимает лидирующие позиции среди причин смерти (3-е место) и инвалидности (5-е место) в мире [3]. Российская Федерация относится к числу стран с высокой распространенностью ХОБЛ. По данным исследования RESPECT, распространенность ХОБЛ составила 6,8% (13,2% среди мужчин и 3,8% среди женщин) [4].

ХОБЛ и COVID-19 имеют много потенциально негативных взаимосвязей, включая нарушение функции легких, пожилой возраст и сопутствующие заболевания, которые могут привести к худшим исходам COVID-19. Кроме того, пациенты с ХОБЛ подвержены худшим исходам пневмонии COVID-19, чем лица без ХОБЛ [5]. Показано, что изменения локальной и системной воспалительной реакции, нарушение общего иммунитета, дисбаланс микробиома, устойчивая гиперпродукция мокроты, структурные повреждения и ингаляционные кортикостероиды способствуют такому риску [6]. У пациентов с ХОБЛ повышены уровни ангиотензинпревращающего фермента 2, ответственного за COVID-19 [7], у них более высокие показатели госпитализации (62% против 28%). Смертность среди таких пациентов может составлять до 15% по сравнению с 4% у лиц без ХОБЛ. По данным The National Center for Advancing Translational Sciences (США, 2021 г.), нескорректированный коэффициент риска смерти при ХОБЛ и COVID-19 составил 6,19 (95% доверительный интервал 5,79–6,62; $p < 0,001$). В многомерном логистическом регрессионном анализе скорректированное отношение шансов у пациентов с ХОБЛ и без него составило 2,1 (1,96, 2,26, $p < 0,001$) [2].

Кроме того, необходимо учитывать, что эффективность вакцинации, особенно в отношении штамма Омикрон, может со временем снижаться [8]. Данные факты являются основанием для поиска новых подходов к профилактике заражения SARS-CoV-2. В настоящее время одним из эффективных методов является применение комбинации моноклональных антител длительного действия тиксагевимаб + цилгавимаб.

Тиксагевимаб и цилгавимаб связываются с неперекрывающимися частями S-белка SARS-CoV-2, предотвращая взаимодействие вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2. Они медленно катаболизируются – в фармакокинетических исследованиях средний период полураспада тиксагевимаба и цилгавимаба составил 87,9 и 82,9 дня соответственно [9]. Это позволяет использовать данный препарат для длительной профилактики.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для контактной профилактики COVID-19 у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включили 324 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областном пульмонологическом центре ГАУЗ «Областная клиническая больница №3» г. Челябинска в апреле–мае 2022 г. Группу

сравнения составили 64 пациента с диагнозом ХОБЛ без вакцинации и/или иммунизации от SARS-CoV-2. Диагноз ХОБЛ выставляли на основании критериев постановки диагноза Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020 г. [10]. Средний возраст обследованных – 61,64 года (95% доверительный интервал 57,34–67,19). Всем больным провели клинические и инструментальные исследования: спирографию выполняли на аппарате MIR Spirolab (Medical International Research, Италия), степень одышки оценивали по шкале Медицинского исследовательского центра (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC, C. Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4, уровень насыщения крови кислородом определяли при помощи портативного пульсоксиметра Армед MD3, тест на SARS-CoV-2 выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Основными конечными точками наблюдения на протяжении 3 и 6 мес для оценки эффективности явились динамика одышки по mMRC, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, количество обострений, обращений за экстренной помощью, госпитализаций, ПЦР на SARS-CoV-2. Оценивали местные и общие реакции после иммунизации препаратом Эвушелд (150 мг тиксагевимаба + 150 мг цилгавимаба, АстраЗенека). Статистическую обработку результатов производили в программе Statistica для Windows 13, использовали t-test с неравными дисперсиями.

Результаты

Пациенты с ХОБЛ, которые по разным причинам не вакцинировались от SARS-CoV-2, прошли пассивную иммунизацию коктейлем моноклональных антител тиксагевимаб в дозе 150 мг + цилгавимаб в дозе 150 мг. Оценку основных параметров проводили через 3 и 6 мес после иммунизации в соответствии с планом наблюдения. В структуре наблюдавшихся преобладали больные со средней тяжести степени – 202 пациента (62,3%), с тяжелой – 54 (16,7%), с GOLD IV – 68 (21%).

Переносимость внутримышечной инъекции у всех пациентов была хорошая. В группе наблюдения не отмечены ни местные, ни общие реакции. Через 24 ч никто не предъявлял жалоб на повышение температуры тела, респираторные явления, что может быть ожидаемо после применения вакцин.

Через 3 мес при контрольном осмотре у 303 (93,5%) пациентов зарегистрирована отрицательная ПЦР на SARS-CoV-2. В 21 случае ПЦР оказалась положительной, однако пациенты не предъявляли практически никаких жалоб на появление новых респираторных симптомов. Клиническая симптоматика соответствовала проявлениям ХОБЛ. Через 6 мес зарегистрировано 12 положительных ПЦР, 8 человек госпитализированы в инфекционный стационар с клинической картиной COVID-19. При анализе историй болезни 6 случаев расценено как средней степени тяжести, 2 соответствовали легкой степени. Таким образом, эффективность иммунизации, по результатам 6 мес наблюдения, соответствовала 88,8%, что коррелирует с данными рандомизированных клинических исследований [11]. При этом даже в случаях развития клинической картины COVID-19 не зарегистрированы признаки обострения ХОБЛ.

В группе контроля без вакцинации и/или иммунизации через 3 мес наблюдения 26 (40%) больных показали положительный результат ПЦР, у 18 (70%) из них была клиническая картина новой коронавирусной инфекции, в связи с чем их направили в инфекционный госпиталь. Через 6 мес

Таблица 1. Основные результаты в исследуемой и контрольной группах**Table 1. The main results in the study group and control group**

Показатели	Исходно		Через 3 мес		Через 6 мес	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Число пациентов, абс.	324	64	324	64	324	64
Одышка по mMRC	2,93 (2,19; 3,68)	2,98 (2,23; 3,73)	2,86 (2,16; 3,56)	3,11 (2,35; 3,86)	2,64 (2,17; 3,12)	3,11 (2,36; 3,86)
Частота дыхательных движений, мин ⁻¹	19,15 (16,12; 22,19)	19,37 (16,31; 22,43)	19,12 (16,31; 21,94)	19,75 (16,54; 22,97)	19,48 (17,1; 21,86)	20,62 (18,37; 22,86)
Уровень насыщения крови кислородом, %	91,25 (87,4; 95,1)	91,10 (86,54; 95,67)	91,75 (88,2; 95,3)	90,18 (87,11; 93,25)	92,55 (88,7; 96,4)	90,09 (87,17; 93,02)
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	66,72 (55,24; 78,21)	67,63 (56,28; 78,98)	66,17 (55,16; 77,18)	66,97 (55,75; 78,18)	69,66 (61,2; 78,12)	71,23 (63,31; 79,16)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	124,16 (116,12; 132,21)	122,81 (115,34; 130,28)	124,06 (116,87; 131,25)	125,16 (120,18; 130,15)	124,46 (116,76; 132,16)	124,24 (118,71; 129,18)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90,03 (84,72; 95,34)	88,18 (83,17; 93,19)	86,62 (81,14; 92,11)	86,99 (81,76; 92,23)	86,22 (78,18; 94,26)	82,68 (75,18; 90,19)
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, %	50,3 (45,19; 55,41)	49,9 (44,86; 55,11)	50,96 (46,01; 55,92)	49,56 (45,01; 54,12)	51,87 (47,56; 56,18)	49,73 (45,16; 54,31)
ПЦР-, абс.	324	64	303	38	312	31
ПЦР+, абс.	0	0	21	26	12	33

Таблица 2. Случаи обострений и госпитализаций в исследуемой и контрольной группах**Table 2. Cases of exacerbation and hospitalization in the study group and control group**

Показатели	Исходно		Через 3 мес		Через 6 мес	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Количество обострений (за предыдущие 3 мес), абс.	25	25	23	36	25	38
Количество госпитализаций (за предыдущие 3 мес), абс.	21	21	19	29	19	31
Количество обращений за экстренной помощью (за предыдущие 3 мес), абс.	27	27	25	33	23	38

33 (52%) пациента имели ПЦР+, 26 из них потребовалась госпитализация. Степень тяжести оценена как средняя и тяжелая.

При анализе основных клинических показателей (табл. 1) обращает на себя внимание тенденция к уменьшению одышки с 2,93 до 2,4 балла, хотя и без статистической достоверности. При этом показатели функции респираторной системы увеличены на 1,57% (в среднем на 67 мл), что может свидетельствовать об отсутствии отрицательного влияния комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб на течение основного заболевания. Уменьшение одышки и стабильное состояние функциональных показателей респираторной системы напрямую влияют на качество жизни пациентов с ХОБЛ и могут также формировать субъективное отношение к профилактическим мероприятиям, в частности к пассивной иммунизации против COVID-19.

За 6 мес наблюдения количество ассоциированных с основным заболеванием обострений, связанных с ними госпитализаций, а также обращений за экстренной медицинской помощью по любым причинам не увеличилось.

При этом пациенты продолжали получать базисную терапию согласно степени тяжести. Экстренные ситуации были обусловлены течением ХОБЛ, так как 37,7% больных имели тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести. В контрольной группе отмечалась тенденция к увеличению числа обострений и госпитализаций (табл. 2).

По данным регистрационных клинических исследований, препарат тиксагевимаб + цилгавимаб полностью активен против дельта-варианта SARS-CoV-2. Комбинация несколько снизила нейтрализующую активность *in vitro* против варианта Омикрон (в 12–30 раз по сравнению с предыдущим вариантом вируса), который не был распространен во время клинических испытаний препарата Эвушелд в 2021 г. В связи с этим данные реальной клинической практики в отношении действующего штамма коронавируса имеют принципиальное значение для дальнейших клинических исследований и практического применения. Приведенные результаты показывают достаточную клиническую эффективность в условиях распространения мутировавшего вируса. В настоящее время согласно Временным

методическим рекомендациям Минздрава России [12] иммунизация в приоритете у следующих групп пациентов:

- с первичным иммунодефицитом;
- с вторичным иммунодефицитом, обусловленным иммуносупрессией;
- онкологических больных, получающих в настоящее время таргетную, лучевую, химио- или иммунотерапию;
- прошедших трансплантацию костного мозга или органов;
- принимающих лекарственные препараты, которые ослабляют иммунитет (например, пациенты ревматического профиля, получающие цитостатики, генно-инженерные биологические препараты и др.);
- с ожирением (индекс массы тела 35 и больше);
- с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая артериальную гипертензию;
- с хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ;
- с сахарным диабетом 1 или 2-го типов;
- с хроническими заболеваниями почек, включая заболевания, требующие диализа (IV–V стадия, скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м²).

Данные долгосрочного применения, полученные в ходе исследования PROVENT, свидетельствуют о том, что продолжительность защитного действия после однократного введения комбинации моноклональных антител (тиксагевимаб + цилгавимаб) с целью профилактики COVID-19 составляет не менее 6 мес, в связи с чем необходимо повторно вводить препарат каждые 6 мес [11].

Вследствие появления новых штаммов коронавируса со сниженной чувствительностью к применяемым моноклональным антителам увеличены дозы препарата – до 300 мг каждого компонента против 150 мг по предыдущим рекомендациям. При этом переносимость не изменилась.

В настоящее время Эвушелд является единственным препаратом в реальной клинической практике, показывающим значимую профилактическую эффективность и вируснейтрализующую способность в отношении актуальных штаммов SARS-CoV-2.

Заключение

По результатам 6-месячного наблюдения за пациентами с ХОБЛ, которым для профилактики новой коронавирусной инфекции проведена иммунизация коктейлем моноклональных антител тиксагевимаб в дозе 150 мг + цилгавимаб в дозе 150 мг, можно сделать следующие выводы:

- Эффективность доконтактной профилактики COVID-19 составила 88,8%.
- Введение препарата не провоцирует обострение основного заболевания.
- Основные клинические и функциональные показатели имеют положительную динамику к 6-му месяцу наблюдения.
- Препарат хорошо переносится и не имеет значимых ранних и поздних осложнений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе, по данным ВОЗ. Режим доступа: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Ссылка активна на 12.03.2023 [COVID-19 situation in the European region, according to WHO. Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Accessed: 12.03.2023 (in Russian)].
2. Meza D, Khuder B, Bailey JL, et al. Mortality from COVID-19 in Patients with COPD: A US Study in the N3C Data Enclave. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2323–6. DOI:10.2147/COPD.S318000
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(4):507–16 [Drapkina OM, Kontsevaia AV, Mukaneeva DK, et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pul'monologiya*. 2022;32(4):507–16 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516
4. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016;91(1):43–55. DOI:10.1159/000442887
5. Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti AA. COPD & COVID-19. *Arch Bronconeumol (Eng Ed)*. 2021;57(3):162–4. DOI:10.1016/j.arbr.2021.01.004
6. Song J, Zeng M, Wang H, et al. Distinct effects of asthma and COPD comorbidity on disease expression and outcome in patients with COVID-19. *Allergy*. 2021;76(2):483–96. DOI:10.1111/all.14517
7. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(2):76–83. DOI:10.1097/MCP.0000000000000834
8. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19

- disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022;399(10328):924-44. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00152-0
9. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19. Eds. Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm JM. *JAMA*. 2022;327(4):384-5. DOI:10.1001/jama.2021.24931
10. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> Accessed: 12.03.2023.
11. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200 DOI:10.1056/NEJMoa2116620
12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Ссылка активна на 12.03.2023 [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Accessed: 12.03.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Сложный случай дифференциальной диагностики частичного ателектаза легкого

О.М. Гордеева[✉], А.Д. Егорова, Я.О. Чесалина, Е.М. Грецов, Л.А. Семенова, Н.Л. Карпина, И.В. Сивокосов

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

У пациента старше 60 лет в декабре 2018 г. при обращении с жалобами на упорный кашель по данным компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены признаки частичного ателектаза нижней доли правого легкого. С диагностической целью пациенту выполнено 6 бронхоскопий, ограничившихся осмотром бронхов и описанием картины центрального рака правого легкого. При одном из бронхоскопических исследований взят биоптат, оказавшийся неинформативным. Тонкоигольная биопсия лимфоузлов средостения и стенки бронха выполнена дважды: в онкологической клинике по месту жительства (подозрение на В-клеточную лимфому), в клинике г. Москвы (признаки воспаления). В январе 2020 г. пациенту выполнена видеоассистированная торакоскопия с лимфодиссекцией узлов корня правого легкого. При исследовании операционного материала выявлена реактивная аденопатия. В результате диагностического поиска на протяжении более 1 года генез ателектаза нижней доли правого легкого не установлен, и пациент направлен в ФГБНУ ЦНИИТ для решения вопроса о возможной верификации диагноза. Специалисты ФГБНУ ЦНИИТ на основании клинко-рентгенологической картины заподозрили у пациента инородное тело промежуточного бронха, и при эндоскопическом исследовании выявлен стеноз, выполнены биопсии, однако инородное тело обнаружить не удалось. Гистологическое исследование материала эндобронхиальной криобиопсии и ригидной игольной биопсии в патоморфологической лаборатории ФГБНУ ЦНИИТ дало неожиданный результат: инвазивный микоз стенки бронха. В итоге принято решение о развертывании антимикотической терапии в амбулаторных условиях, в результате которой получена выраженная клинко-рентгенологическая положительная динамика. В сложившихся благоприятных для проведения эндоскопического исследования условиях выполнена криоэкстракция инородного тела, оказавшегося фрагментом кости размером 1 см, что дало возможность разблокировать нижнюю долю правого легкого.

Ключевые слова: ателектаз легкого, инвазивный микоз, инородное тело бронха, криоэкстракция

Для цитирования: Гордеева О.М., Егорова А.Д., Чесалина Я.О., Грецов Е.М., Семенова Л.А., Карпина Н.Л., Сивокосов И.В. Сложный случай дифференциальной диагностики частичного ателектаза легкого. Терапевтический архив. 2023;95(3):248–254. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202074

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Difficult case of differential diagnosis of partial lung atelectasis. Case report

Olga M. Gordeeva[✉], Anna D. Egorova, Yana O. Chesalina, Evgeniy M. Gretcov, Lyudmila A. Semenova, Natalia L. Karpina, Ilya V. Sivokozov

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

In December 2018 the patient over 60 years old sought medical help with complaints of persistent cough. Based on computed tomography data there were identified the signs (symptoms) of right lung lower lobe atelectasis. To run this patient diagnostics there were performed 6 bronchoscopies narrowed down by bronchi checks up only and described the right lung central cancer picture. At the same time the biopsy taken during one of the bronchoscopies appeared non informative. Fine needle biopsy of mediastinal lymph nodes and bronchial wall was performed twice: at Tomsk Cancer Research Institute (it was suspected B-cell lymphoma based on biopsy examination) and at The Loginov Moscow Clinical Scientific Center (signs of inflammation based on biopsy examination). The video-assisted thoracoscopy with lymph node dissection of the right lung root was performed in January 2020. As a surgical material analysis result reactive adenopathy was determined. Therefore, during more than 1 year of diagnostic research the genesis of right lung lower lobe atelectasis was not established. The patient was directed to Central Tuberculosis Research Institute for diagnosis verification. Based on clinical and radiological picture Central Tuberculosis Research Institute colleagues suspected a foreign body in the intermediate bronchus. During an endoscopic examination it was revealed stenosis, biopsies were performed, but the foreign body could not be identified. In the pathomorphological laboratory of Central Tuberculosis Research Institute there were conducted histological examination of the material after endobronchial cryobiopsy and rigid needle biopsy. Both gave an unexpected result: invasive mycosis of the bronchial wall. As a conclusion the decision was taken to apply antimycotic therapy on an outpatient basis. As a result, clear clinical and radiological positive dynamics was obtained. In these favorable conditions for endoscopic examination, it was performed vitally essential cryoextraction of foreign body. The foreign body turned out to be a fragment of a spongy bone of a centimeter size. These actions have let to unlock the right lung lower lobe.

Keywords: lung atelectasis, invasive mycosis, bronchus foreign body, cryoextraction

For citation: Gordeeva OM, Egorova AD, Chesalina YaO, Gretcov EM, Semenova LA, Karpina NL, Sivokozov IV. Difficult case of differential diagnosis of partial lung atelectasis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):248–254. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202074

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гордеева Ольга Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, зав. консультативным отд., врач-фтизиатр. E-mail: hobbetxe@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7219-003X

Егорова Анна Дмитриевна – мл. науч. сотр. Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-пульмонолог, врач-фтизиатр. ORCID: 0000-0003-0589-566X

[✉]Olga M. Gordeeva. E-mail: hobbetxe@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7219-003X

Anna D. Egorova. ORCID: 0000-0003-0589-566X

Введение

Диагностика заболеваний органов дыхания базируется на комплексном обследовании пациентов, включающем данные клинического, рентгенологического и лабораторного обследований пациента. Перечисленные методы диагностики дают возможность врачу построить дифференциально-диагностический ряд, определиться с диагностическим поиском, но не позволяют верифицировать заболевания органов дыхания.

В настоящее время применение малоинвазивных инновационных эндоскопических методов диагностики позволяет осуществлять своевременную морфологическую и/или этиологическую верификацию диагноза [1]. Так и в случае обтурации инородным телом ветвей трахеобронхиального дерева (ТБД) ведущим диагностическим и лечебным методом является бронхоскопия. При быстром развитии характерного ателектаза легочной ткани дистальнее обтурированного бронха, выраженной клинической картине эндоскопическое удаление объекта решает проблемы диагноза и лечения одновременно, позволяет развернуться легочной ткани и восстановить ее вентиляционные способности. Однако отличительной особенностью постепенной обтурации является возникновение вторичных воспалительных процессов с соответствующими клиническими проявлениями. При длительном нахождении инородного тела в просвете бронха развивается хронический воспалительный процесс, симулирующий онкологическое заболевание [2].

Инородные тела ТБД у пациентов старше 18 лет – нечастая клиническая ситуация, и среди всех случаев инородных тел на долю взрослых пациентов приходится менее 20% [3]. Дифференциальная диагностика инородных тел ТБД у взрослых представляет сложности по целому ряду причин: аспирация инородных тел небольшого размера может происходить незамеченной в связи с исключением фазы ярких клинических проявлений на этапе высокого стояния инородного тела, так как оно практически сразу попадает в дистальные отделы; факт аспирации инородного тела не замечают до 1/2 пациентов [4]. Дополнительную сложность в дифференциальную диагностику вносит отсутствие прямой зависимости между степенью обтурации просвета бронха и степенью развития ателектаза легочной ткани, так как снабжение воздухом отдельных участков легочной ткани имеет много коллатералей.

Наибольшие трудности при проведении дифференциальной диагностики вызывают инородные тела орга-

нического происхождения, так как они, как правило, не визуализируются при рентгенологическом исследовании; помимо этого такие инородные тела вызывают выраженное хроническое воспаление, что в свою очередь приводит к развитию вторичных проявлений и имитации клинической картины других заболеваний. Развитие же клинко-рентгенологического синдрома ателектаза на фоне инородного тела небольших размеров или частичной обтурации просвета бронха (с сохранением вентиляции) происходит постепенно, по мере увеличения выраженности воспалительных изменений в бронхе, с дальнейшим развитием обтурационного пневмонита, что приводит к позднему обращению за медицинской помощью. При частичном нарушении бронхиальной проходимости возникает сочетание ателектаза, хронического воспаления и пневмосклероза. Эти процессы поддерживают в спавшемся состоянии уменьшенную в объеме легочную ткань, и они же после восстановления бронхиальной проходимости, как правило, не позволяют восстановиться воздушности легочной ткани. Такой патофизиологический механизм усложняет диагностику, а пациента подвергают излишним курсам антибактериальной терапии (АБТ).

Причин для формирования обтурационного ателектаза много, однако самое частое у взрослых – это новообразования – злокачественные, значительно реже доброкачественные, опухоли, кроме этого рубцовые, в том числе посттуберкулезные деформации просвета бронхов, инородные тела бронхов, сдавление бронха извне. Для пациентов детского возраста классика обтурации бронха – инородные тела, часто это куриная косточка, которая перекрывает просвет нижнедолевого бронха. В таком случае ярко выраженная клиника, характерный анамнез и результаты рентгеновского исследования позволяют быстро установить диагноз и своевременно провести ребенку бронхоскопию.

В представленном клиническом наблюдении постепенное развитие ателектаза легкого у взрослого с развитием выраженной грануляционной ткани, в том числе с редкой грибковой этиологией воспаления, потребовало комплекса диагностических и лечебных методик для экстракции инородного тела бронха. Данный клинический пример демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода в диагностическом поиске и комплексном лечении частичного ателектаза легкого с редкой сочетанной этиологией процесса у взрослого.

Чесалина Яна Олеговна – мл. науч. сотр. Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист. ORCID: 0000-0003-1049-5994

Грещов Евгений Михайлович – врач-патологоанатом отд. патоморфологии, клеточной биологии и биохимии. ORCID: 0000-0002-2337-4692

Семенова Людмила Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, зав. отд. патологической анатомии. ORCID: 0000-0002-1782-7763

Карпина Наталья Леонидовна – д-р мед. наук, рук. Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, зам. дир., врач-фтизиатр, пульмонолог. ORCID: 0000-0001-9337-3903

Сивокосов Илья Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд. эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист. ORCID: 0000-0002-8170-3300

Yana O. Chesalina. ORCID: 0000-0003-1049-5994

Evgeniy M. Gretcov. ORCID: 0000-0002-2337-4692

Lyudmila A. Semenova. ORCID: 0000-0002-1782-7763

Natalia L. Karpina. ORCID: 0000-0001-9337-3903

Ilya V. Sivokozov. ORCID: 0000-0002-8170-3300

Клиническое наблюдение

Мужчина 63 лет обратился в Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ 21 февраля 2020 г. для верификации диагноза из-за выявленных изменений в нижней доле правого легкого.

Анамнез жизни. Пациент, уроженец Томской области, ежегодно проходил обследование в поликлинике, включая флюорографию, которая была расценена как норма до 2019 г. Факторы вредности отрицает, не курит. Аллергический анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. В конце апреля 2019 г. пациент обратился за медицинской помощью по месту жительства в связи с появлением сухого приступообразного кашля. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 22.04.2019 выявлены признаки уплотнения легочной ткани в С8,9 нижней доли правого легкого, признаки субсегментарного ателектаза С5, в просвете субсегментарного бронха В6 справа участок уплотнения, перекрывающий просвет бронха. КТ-картина расценена врачами как воспалительные изменения легочной ткани на фоне локального пневмофиброза. Пациенту назначена АБТ широкого спектра действия с последующим контролем КТ ОГК. Однако прием антибактериальных препаратов не принес пациенту облегчение – упорный непродуктивный кашель продолжался.

При КТ ОГК после курса АБТ (09.07.2019) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров зоны консолидации легочной ткани в нижней доле правого легкого с вовлечением С7, в результате чего пациент направлен на консультацию к онкологу и фтизиатру. При обследовании в противотуберкулезном диспансере по месту жительства данных за туберкулез органов дыхания не получено: реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным от 06.09.2019 отрицательная, при исследовании мокроты методом микроскопии и полимеразной цепной реакции кислотоустойчивые микобактерии и ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружены.

В онкологическом центре по месту жительства при КТ ОГК от 03.09.2019 дополнительно выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) бифуркационной группы до 30 мм, паратрахеальной – до 18 мм. Выполнена бронхоскопия с биопсией бронха, ВГЛУ. При гистологическом исследовании опухолевых клеток не найдено. При исследовании материала тонкоигольной биопсии ВГЛУ заподозрена В-клеточная лимфома. Пациент направлен в Москву к онкологу для уточнения диагноза. При позитронно-эмиссионной КТ 23.12.2019 выявлены признаки фиброателектаза нижней доли правого легкого с диффузным повышением метаболизма, признаки внутригрудной лимфаденопатии с повышенным метаболизмом. С 15 по 21 января 2020 г. пациент находился в онкологической клинике в Москве с диагнозом «центральный рак нижней доли правого легкого Т4N2M0. 3В стадии», где ему проведено обследование в рамках онкопоиска, по результатам которого признаков патологических изменений и дисфункции других органов и систем не выявлено. В гемограмме от 20.01.2020 определялись лейкоцитоз ($10,2 \times 10^9/\text{л}$) и ускорение скорости оседания эритроцитов до 60 мм/ч (по методу Панченкова).

С целью морфологической верификации диагноза пациенту выполнена операция (16.01.2020) видеоторакоскопическая медиастинальная лимфаденэктомия. Интраоперационно выполнена бронхоскопия с биопсией бронха. Эндоскопическая картина трактована как опухоль нижнедолевого бронха справа с распространением на проме-

жуточный, среднедолевой и главный бронхи, косвенные признаки увеличения бронхопульмональных лимфоузлов справа. При гистологическом исследовании ткани лимфоузла выявлены признаки реактивных изменений с отложением гемосидерина, антракозом, саркоидной реакции без элементов опухолевого роста. При гистологическом исследовании бронха обнаружены фрагменты слизистой респираторного типа с плоскоклеточной метаплазией и лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

При иммуногистохимическом исследовании операционного материала лимфоузла определена экспрессия CD20 и высокая пролиферативная активность, в связи с чем заподозрена В-клеточная лимфома. Однако указано, что объем диагностического материала для более точного диагноза недостаточный. Пациент выписан из клиники с рекомендацией динамического наблюдения.

Однако сухой мучительный кашель продолжался, и пациент обратился в другой многопрофильный медицинский центр к онкологу, где 27.01.2020 выполнена повторная бронхоскопия с биопсией нижнедолевого бронха справа. По результатам гистологического исследования дано заключение: слизистая оболочка бронха с выраженными воспалительными изменениями, нельзя исключить неоплазию. В связи с неудачными эндоскопическими попытками пациенту рекомендована повторная консультация торакального хирурга.

21.02.2020 пациент обратился в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ для верификации патологического процесса в легких. При обращении пациент предъявлял жалобы на упорный приступообразный кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты и прожилками алой крови. На момент осмотра: состояние пациента удовлетворительное, нормостенического телосложения, вес 93 кг, рост 174 см, кожные покровы обычной влажности и окраски, периферических отеков нет. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, справа ниже угла лопатки резко ослабленное. Частота дыхательных движений 17 в мин, SpO_2 – 96%. Артериальное давление 130/85 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 95 уд/мин, удовлетворительных свойств. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Операционный материал и материал бронхобиопсий консультирован в отделении патоморфологии ФГБНУ ЦНИИТ: фрагменты стенки бронха покрыты цилиндрическим мерцательным эпителием, местами многоядным, местами с метаплазией в многослойный плоский неороговевающий. Стенка бронха на некоторых участках с изъязвлением, некротическими изменениями, участками разрастаний грануляционной ткани. Определяется выраженная воспалительная инфильтрация смешанного лейко-лимфоцитарного характера. Лимфоциты образуют множество очаговых лимфоидных скоплений с формированием псевдолимфоидных фолликулов. Обнаружены структуры в виде округлых полостных образований, стенки которых представлены волокнистой соединительной тканью, построению напоминающих стенки бронхиол. Изнутри заполнены полиморфными клетками, имеющими сходство с метаплазированным цилиндрическим эпителием. Встречаются скопления густой слизи. На остальном протяжении наблюдаются массы эритроцитов, свертки фибрина, небольшие фокусы жировой клетчатки, фрагменты волокнистой соединительной ткани с наличием сосудов. В зоне воспалительной инфильтрации сосуды среднего калибра с признаками продуктивного васкулита. Микроскопические

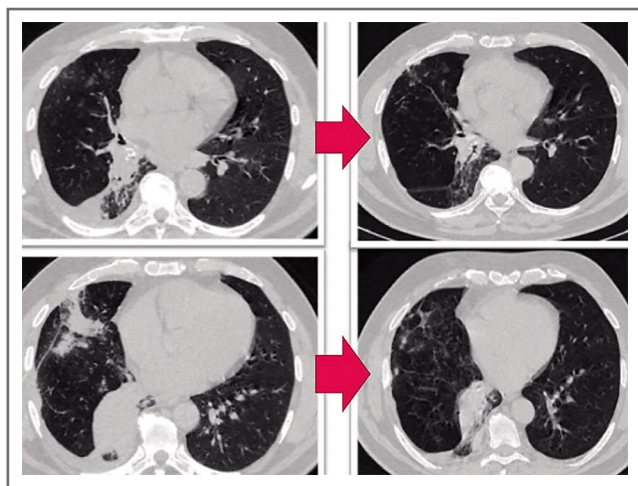


Рис. 1. При сравнении данных КТ ОГК от 14.02.2020 и от 03.06.2020 (слева направо) выявлена положительная динамика в виде рассасывания очагов и уменьшения фокусных образований в средней и нижней долях правого легкого.

Fig. 1. When comparing the chest CT of 14.02.2020 and 03.06.2020 (from left to right), positive dynamics was revealed in the form of resorption of foci and a decrease in focal formations in the middle and lower lobes of the right lung.

изменения в стенках бронха расценены как выраженное хроническое с обострением воспаление, стенки бронха без признаков специфичности.

Таким образом, проведенный в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ анализ результатов обследования пациента показал противоречивость данных морфологического исследования как операционного, так и бронхобиопсийного материалов, что не позволяло врачам установить правильный диагноз. Сомнений не вызывал лишь факт наличия у пациента ателектаза нижней доли правого легкого, что являлось показанием для дальнейшего обследования, в том числе и повторной бронхоскопии с применением высокотехнологичных методик бронхобиопсии, проведения функциональных тестов. Однако ввиду начала пандемии COVID-19 были введены ограничения по некоторым видам диагностики, в том числе по бронхоскопии. Учитывая наличие выраженного воспалительного компонента по данным микроскопического исследования материала бронхобиопсий, врач консультационного отделения назначил пациенту курс неспецифической АБТ, противовоспалительной терапии в амбулаторных условиях и рекомендовал КТ ОГК по окончании курса терапии.

После проведения курса рекомендованной терапии пациент повторно обратился в Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ, где была выполнена КТ ОГК (03.06.2020); **рис. 1.**

Клиническая ситуация обсуждена совместно с ведущими специалистами Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ: с учетом клинической картины (выраженный, сохраняющийся более 1 года приступообразный кашель), данных КТ ОГК в динамике (положительная динамика после курса АБТ, сохранение ателектаза нижней доли правого легкого с признаками обтурации просвета промежуточного бронха справа), отсутствием признаков атипии в гистологических препаратах двух бронхобиопсий сохранялось подозрение

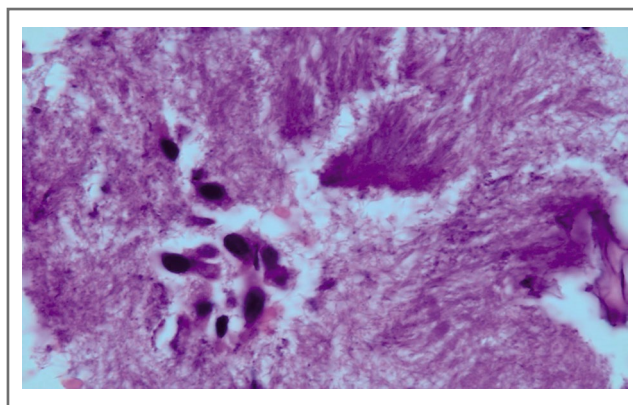


Рис. 2. Гистологический препарат. Бронхобиопсия. Нитевидные мицеллярные структуры среди клеток эпителия слизистой стенки бронха. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

Fig. 2. Histological specimen. Bronchobiopsy. Filamentary mycelial structures among epithelial cells of the bronchial mucosa. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 1000$.

на наличие инородного тела в области базальных бронхов справа. Однако из-за лимфаденопатии средостения оставалась и онконастороженность. Учитывая вышеизложенное, принято решение о проведении бронхоскопического исследования (криобиопсии и/или криореканализации) в условиях наркоза.

16.06.2020 амбулаторно в условиях наркоза пациенту выполнено бронхологическое обследование и выявлен компрессионный синдром в зоне бифуркации трахеи, правого главного бронха, правого промежуточного бронха. Эндоскопическая картина отражала стеноз 3-й степени промежуточного бронха, экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов до 3-й степени. Для уточнения природы выявленных изменений выполнен бронхоальвеолярный лаваж, жидкость которого направлена на цитологическое и микробиологическое исследования. Материалы трансбронхиальной биопсии легкого в зоне компрессии, биопсия бронха, пункционная биопсия ВГЛУ, прилежащего к промежуточному бронху справа, направлены в лаборатории ФГБНУ ЦНИИТ на морфологическое исследование. При гистологическом исследовании биоптата выявлена картина выраженного хронического с обострением воспаления стенки бронха без признаков специфичности. Кроме того, в препаратах материала бронха и легочной ткани выявлены структуры, подозрительные на принадлежность к нитям мицелия (**рис. 2**).

Для уточнения диагноза гистологические препараты были консультированы в Инфекционной клинической больнице №2, где диагноз грибкового поражения стенки бронха был подтвержден.

Совместно с инфекционистом и специалистами Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ ЦНИИТ пациенту 10.07.2020 впервые назначена противогрибковая терапия вориконазолом: по 200 мг каждые 12 ч на фоне гепатопротекторной терапии.

Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что наличие длительного приступообразного кашля не только доставляло пациенту физический дискомфорт, но и в ответ на постоянное раздражение паравerteбральных симпатических сплетений привело к развитию стойкой гипертензии (артериальное давление до 180/100 мм рт. ст.), что явилось основанием для назначения терапевтом гипотензивной терапии.

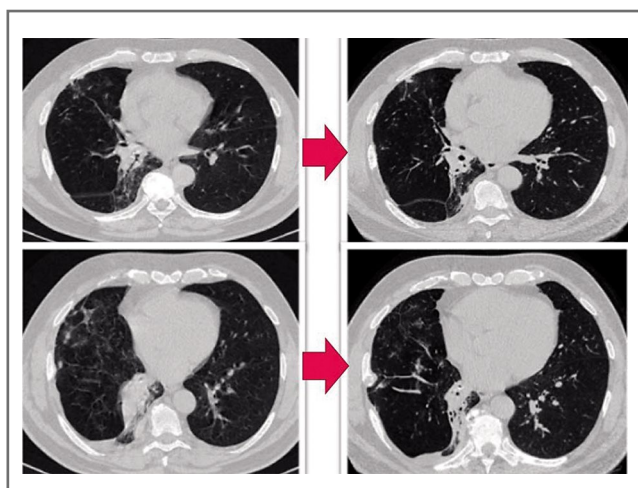


Рис. 3. КТ-динамика пациента П. за 2 мес противогрибковой терапии (от 03.06.2020 к 30.08.2020 слева направо), отмечено частичное рассасывание зон консолидации легочной ткани в правом легком, стали видны просветы бронхов.

Fig. 3. CT dynamics of patient P. for 2 months of antifungal therapy (from 03.06.2020 to 30.08.2020 from left to right), there was a partial resorption of the consolidation zones of the lung tissue in the right lung; the lumens of the bronchi became visible.

При применении противогрибкового препарата у пациента отмечена положительная клинко-рентгенологическая динамика в виде уменьшения приступообразного кашля с трудноотделяемой мокротой, частичное рассасы-

вание зон консолидации легочной ткани в нижней доле правого легкого при контрольной КТ ОГК от 30.08.2020 (рис. 3).

С учетом нивелирования значительной части инфильтративных изменений в зоне поражения и подозрения на наличие инородного тела совместно с заведующим отделением эндоскопии принято решение о выполнении повторной бронхоскопии с целью эвакуации обтуратора. 25.09.2020 пациенту выполнена бронхоскопия под наркозом, при которой отмечено уменьшение зоны пролиферативных изменений слизистой ТБД справа, достигнута визуализация инородного тела белого цвета и выполнена его криоэкстракция из промежуточного бронха (рис. 4, i–h).

Извлеченное из просвета бронха содержимое направлено на гистологическое исследование, где установлено, что инородное тело представляло фрагмент пневматизированной губчатой кости (наиболее вероятно, птичья кость).

После извлечения из бронха инородного тела пациенту продолжена противогрибковая терапия до ноября 2020 г. При контрольном обследовании через 4 мес отмечена клиническая положительная динамика в виде уменьшения кашля с его последующим нивелированием, ликвидация признаков вторичной артериальной гипертензии. По данным КТ ОГК практически полностью восстановлена зона консолидации легочной ткани, восстановлена проходимость бронхов справа.

Обсуждение

На сегодняшний день в мировой литературе встречаются единичные клинические наблюдения вторичных грибковых поражений бронхиального дерева, ассоциированных с аспирацией инородного тела [5–7]. Большинство

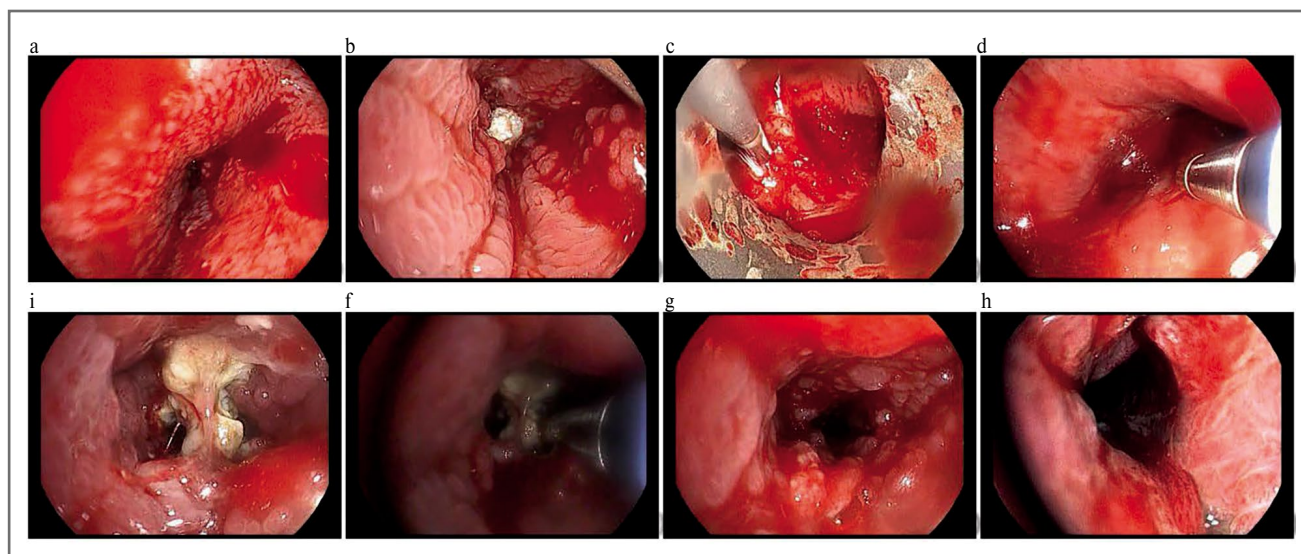


Рис. 4. Вибронхоскопия высокой четкости пациента П. Эндофото первичного исследования (a–d), а также исследования в динамике (d–h), вибронхоскоп Pentax EB15 J10, видеосистема DEFINA: a – перибронхиальный стеноз устья правого главного бронха с признаками поражения слизистой; b – в дистальной трети правого главного бронха определяется множественная исчерченность слизистой, пролиферативные изменения, некротическая «шапочка», закупоривающая дистальную часть бронха; c – момент выполнения ригидной игольной биопсии средостения; d – эндобронхиальная криобиопсия изменений слизистой правого главного бронха; i – осмотр в динамике после курса терапии – в просвете промежуточного бронха определяется инородное тело (кость); f – момент выполнения криоэкстракции инородного тела; g, h – восстановление просвета правого главного и промежуточного бронха после криоэкстракции инородного тела.

Fig. 4. Flexible HD videobronchoscopy. Upper row – primary investigation, lower row – consequent bronchoscopy with cryoextraction of foreign body.

представленных случаев объединяет наличие неспецифичных симптомов: длительного кашля, рентгенологической картины ателектаза сегмента или доли легкого, эндоскопической картины инфильтративного поражения бронхов.

Сложность дифференциальной диагностики, с точки зрения врача-эндоскописта, заключается в невозможности дифференцировать характер поражения (инфильтрации) на основании визуальной картины, так как грибковое поражение слизистой может имитировать под злокачественное (центральный рак) [8]. Именно это и демонстрирует представленное клиническое наблюдение: эндоскопически было выявлено пролиферативное поражение стенки бронха с некротическими изменениями, косвенные признаки поражения ВГЛУ, что в первую очередь ассоциировалось со злокачественным поражением.

Наиболее вероятно, в описываемом клиническом наблюдении у пациента возник приступ кашля после аспирации инородного тела во время приема пищи, которому он не придал значения, а выраженность клинической картины в отсроченном периоде определена развившимися вторичными осложнениями.

С клинической точки зрения трудности диагностики у данного пациента вызваны рядом причин: отсутствие в анамнезе указаний на аспирацию инородного тела; рентгенологическая и эндоскопическая картина, характерная для злокачественного поражения легкого, подозрение на злокачественную опухоль при исследовании пунктата ВГЛУ на одном из этапов диагностики. Все эти факторы сложились в звенья одной цепи, обрекая пациента на длительный и безуспешный поиск неопластического процесса. Тем не менее уже на этапе планирования бронхологического исследования в ФГБНУ ЦНИИТ высказано предположение о наличии инородного тела промежуточного бронха. В пользу такого предположения свидетельствовал ряд фактов: клиничко-рентгенологическая картина, отсутствие атипичных клеток при многократных биопсиях слизистой. Наиболее весомым аргументом в пользу доброкачественного поражения являлось отсутствие достоверного прогрессирования процесса на протяжении более полутора лет, что никак не вписывалось в рамки злокачественного заболевания. Эндоскопически у пациента выявлено инфильтративное поражение слизистой бронха с экзофитными разрастаниями ткани (как выяснилось позже – грануляционной), некрозом, перибронхиальной компрессией в области изменений (имитировавшей смешанную форму роста центрального рака). Насторожила и выраженная контактная кровоточивость.

В пользу иных причин выявленных изменений свидетельствовало предполагаемое инородное тело в промежуточном бронхе [наиболее частая – правосторонняя локализация, связанная с анатомическими особенностями, – правый главный бронх является условным продолжением трахеи (отходит под меньшим углом) и имеет более широкий диаметр], отсутствие имплантационных метастазов в контралатеральном легком, несмотря на длительное течение болезни.

В анамнезе пациента отсутствовало указание на аспирацию инородного тела. Известно, что у взрослых инородное тело может выявляться случайно спустя годы после аспирации [9].

Следует отметить, что эндоскопическая диагностика инородных тел ТБД органического происхождения, как правило, весьма затруднительна в связи с крайне быстро развивающимися реактивными изменениями в виде грануляционных разрастаний и отека [10], что еще раз подчер-

кивает наше клиническое наблюдение. Визуализировать и извлечь инородное тело удалось только после проведения курса интенсивной противогрибковой терапии.

Важным для практики является то, что у пациентов с синдромом ателектаза и эндоскопической картиной инфильтративного поражения слизистой бронха в дифференциально-диагностический ряд следует включать вторичное инфекционное поражение на фоне длительного нахождения инородного тела [11, 12].

Заключение

Синдром ателектаза легочной ткани характеризуется спадением легочной ткани и потерей ее воздушности вследствие закрытия просвета бронха. Обтурация бронха может быть вызвана инородным телом, опухолью бронха, сдавлением бронха извне. КТ позволяет уточнить механизм возникновения бронхиальной окклюзии и ее протяженность. Диагноз и причина обструкции бронха подтверждаются проведением гибкой бронхоскопии.

У взрослых самая частая причина ателектаза легочной ткани – это новообразования, ввиду чего ателектаз и стеноз бронха наиболее часто ассоциируются у врачей с раком легкого. В то же время не стоит забывать про инородные тела бронхов, несмотря на то что данная патология наиболее характерна для детей. Диагностика инородного тела бронха у детей не вызывает больших проблем ввиду анамнестических данных, типичной клинической картины, наличия минимального временного интервала между аспирацией и бронхоскопией. Клиническая картина при наличии инородного тела бронха у взрослого не всегда настолько явно свидетельствует об аспирации, а с течением времени воспалительные изменения бронха и окружающих тканей не позволяют четко визуализировать и безопасно извлечь инородное тело бронха, как и в представленном клиническом наблюдении, где аспирированная кость обтурировала просвет нижнедолевого бронха. Лишь после проведения курса противогрибковой терапии удалось увидеть объект при бронхоскопии и выполнить криоэкстракцию. Длительность диагностического поиска причины ателектаза нижней доли правого легкого составила 15 мес. Потребовалось проведение различных видов бронхобиопсий, хирургического вмешательства для установления, что еще раз подчеркивает сложность дифференциальной диагностики ателектаза легкого у взрослого.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

КТ – компьютерная томография

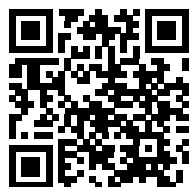
ОГК – органы грудной клетки

ТБД – трахеобронхиальное дерево

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Синдромы при заболеваниях органов дыхания. Учебное пособие. Под общ. ред. Ю.В. Щукина. Самара: ООО «Научно-технический центр», 2018 [Sindromy pri zabolovaniiax organov dykhanii. Uchebnoe posobie. Pod obsch. red. IuV Shchukina. Samara, 2018 (in Russian)].
2. Писанка В.В., Родин А.В., Стешиц А.С., Вишневский О.А. Длительно стоящее инородное тело среднедолевого бронха, симулировавшее опухоль. *Эндоскопическая хирургия*. 2020;26(2):39-43 [Pysanka VV, Rodin AV, Steshits AS, Vishnevsky OA. Long-standing foreign body of the middle lobe bronchus, simulating a tumor. *Endoscopic Surgery*. 2020;26(2):39-43 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop20202602139
3. Tseng HJ, Hanna TN, Shuaib W, et al. Imaging Foreign Bodies: Ingested, Aspirated, and Inserted. *Ann Emerg Med*. 2015;66:570-82.e575. DOI:10.1016/j.annemergmed.2015.07.499
4. Lin L, Lv L, Wang Y, et al. The clinical features of foreign body aspiration into the lower airway in geriatric patients. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1613-8. DOI:10.2147/CIA.S70924
5. Jung SW, Kim MW, Cho SK, et al. A Case of Endobronchial Aspergilloma Associated with Foreign Body in Immunocompetent Patient without Underlying Lung Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(5):231-4. DOI:10.4046/trd.2013.74.5.231
6. Huang D, Li B, Chu H, et al. Endobronchial aspergilloma: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):547-54. DOI:10.3892/etm.2017.4540
7. Ma JE, Yun EY, Kim YE, et al. Endobronchial aspergilloma: report of 10 cases and literature review. *Yonsei Med J*. 2011;52(5):787-92. DOI:10.3349/ymj.2011.52.5.787
8. Kim YS, Suh JH, Kwak SM, et al. Foreign body-induced actinomycosis mimicking bronchogenic carcinoma. *Korean J Intern Med*. 2002;17(3):207-10. DOI:10.3904/kjim.2002.17.3.207
9. Limper AH, Prakash UB. Tracheobronchial foreign bodies in adults. *Ann Intern Med*. 1990;112(8):604-9. DOI:10.7326/0003-4819-112-8-604
10. Chouabe S, Perdu D, Deslée G, et al. Endobronchial actinomycosis associated with foreign body: four cases and a review of the literature. *Chest*. 2002;121(6):2069-72. DOI:10.1378/chest.121.6.2069
11. Trisolini R, Dore R, Bertolini R, et al. Longstanding endobronchial foreign body. *Diagn Ther Endosc*. 1999;5(4):257-61. DOI:10.1155/DTE.5.257
12. Watanabe H, Uruma T, Tazaki G. Tracheobronchial foreign body aspiration demonstrating serial bronchopulmonary changes on computed tomography. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(5):e18199. DOI:10.5812/ircmj.18199

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова✉, А.А. Сперанская, И.В. Двораковская

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье обосновывается необходимость включения в клиническую практику нового названия болезни – «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких». Признание факта исхода части заболеваний легких в фиброзирующий процесс, который существенно не различается в зависимости от исходного заболевания, приведшего к фиброзированию, позволит расширить показания для более раннего назначения антифибротических препаратов, что, несомненно, улучшит прогноз у этой крайне тяжелой категории пациентов.

Ключевые слова: прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких, идиопатический легочный фиброз, обычная интерстициальная пневмония, критерии диагностики, критерии активности воспалительного процесса, стратегия лечения

Для цитирования: Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А., Двораковская И.В. Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2023;95(3):255–259. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202075

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Progressive fibrosing lung disease. Discussion aspects of the problem: A review

Mikhail M. Ilkovich, Lubov N. Novikova✉, Aleksandra A. Speranskaya, Ivetta V. Dvorakovskaya

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The authors of the article prove the need to include a new name for the disease – "Progressive Fibrosing Lung Disease" into clinical practice. Recognition of the fact that some lung diseases end in a fibrosing process, which does not have any significant differences depending on the initial disease that led to fibrosis, will expand the indications for earlier prescription of antifibrotic drugs, which will undoubtedly improve the prognosis in this extremely severe category of patients.

Keywords: progressive fibrosing lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, diagnostic criteria, criteria of inflammatory process activity, treatment strategy

For citation: Ilkovich MM, Novikova LN, Speranskaya AA, Dvorakovskaya IV. Progressive fibrosing lung disease. Discussion aspects of the problem: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):255–259. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202075

Введение

В последние годы сформировалась целая группа заболеваний, принципиальной особенностью которых является прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких. Его конечная стадия – распространенный интерстициальный фиброз, тракционные бронхиоло-бронхоэктазы, формирование «сотового легкого», а в ряде случаев компьютерная томография (КТ) фиксирует выраженные в различной степени признаки симптома «матовое стекло» [1–3]. В руководствах по клинической практике Европейского респи-

раторного общества и Американского торакального общества (European Respiratory Society, American Thoracic Society) 2011, 2013, 2015, 2018 и 2022 г. эта КТ-картина описана как паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), что соответствует (как предложено в материалах упомянутых консенсусов) клиническому диагнозу «идиопатический легочный фиброз» (ИЛФ). «Матовое стекло» рассматривается как индикатор наличия и выраженной активности воспалительного процесса. В этом случае речь идет не о бактериальном, а об иммунном воспалительном процессе [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉Новикова Любовь Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии фак-та последипломного образования. Тел.: +7(904)647-26-49; e-mail: novikoval06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9064-1554

Илькович Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института интерстициальных и орфаных заболеваний легких, зав. каф. пульмонологии фак-та последипломного образования. E-mail: mih.ilkovich@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5191-445X

Сперанская Александра Анатольевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. рентгенологии и радиационной медицины. E-mail: a.spera@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8322-4509

Двораковская Иветта Владиславовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинической и экспериментальной патологии органов дыхания. E-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0333-751X

✉Lubov N. Novikova. E-mail: novikoval06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9064-1554

Mikhail M. Ilkovich. ORCID: 0000-0001-5191-445X

Aleksandra A. Speranskaya. ORCID: 0000-0001-8322-4509

Ivetta V. Dvorakovskaya. ORCID: 0000-0002-0333-751X

Наблюдение в течение последних четырех десятилетий более 700 больных с ИЛФ (отношение к этому крайне неудачному термину освещено в наших предыдущих публикациях) привело ряд авторов и нас к убеждению, что КТ-паттерн ОИП – это исход не только ИЛФ. К такому же исходу могут приводить и некоторые другие заболевания, в частности экзогенные (аллергические, токсические) альвеолиты, саркоидоз легких в далеко зашедшей стадии (так называемый фиброзирующий саркоидоз легких), синдром поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ). Классический пример – поражение легких при системной склеродермии. Исход упомянутых заболеваний, как и при ИЛФ, – это, как правило, формирование КТ-картины ОИП. В таких случаях, как показывает клинический опыт, прогрессирование патологического процесса может уже не зависеть от особенностей причинного повреждающего фактора [3, 4].

В то же время необходимо указать еще на один аспект, общепринятый и в то же время абсолютно ошибочный. В международных консенсусах по этой проблеме представлены классические критерии диагностики ИЛФ: распространенный интерстициальный фиброз, тракционные бронхиоло-бронхоэктазы и «сотовое легкое». Отсутствие, например, на КТ признаков тракционных бронхоэктазов и/или «сотового легкого» исключает возможность поставить диагноз ИЛФ, и, соответственно, пациент не может получить бесплатное лечение антифибротическими препаратами (АФП), гарантированное в нашей стране. И в этом скрыт еще один подводный камень: из лексики врачей-пульмонологов исчезло понятие «ранняя диагностика» ИЛФ, так как если нет уже упоминавшихся КТ-признаков (в частности, «сотового легкого»), то нет и диагноза ИЛФ. Но свято место пусто не бывает. Специалисты по имидж-диагностике предложили новые термины. В клинических рекомендациях Европейского респираторного общества и Американского торакального общества 2018 г. предложено выделять 4 категории паттернов ОИП: определенный, вероятный, неопределенный и альтернативный [2]. Они же сохранены с незначительными уточнениями и в новой редакции клинических рекомендаций 2022 г. [5].

Наше глубокое убеждение, что все эти наукообразные рассуждения о вероятных, неопределенных и альтернативных паттернах ОИП, во-первых, запутывают врача, во-вторых, отдаляют постановку диагноза и объективно ведут к ухудшению прогноза. Вместо того чтобы обсуждать критерии ранней диагностики, авторы ведут абсолютно бесплодную дискуссию о неопределенных, вероятных и альтернативных КТ-паттернах. Может быть, мы забыли, что пациент обращается к врачу не затем, чтобы выслушивать заумные рассуждения, а для того, чтобы врач установил диагноз и назначил лечение. А какие меры предпринимать, если на КТ выявляется паттерн неопределенной или альтернативной ОИП?

Такой подход к диагностике нам представляется абсолютно иррациональным, практически исключающим раннюю диагностику и, что самое главное, – отдаляющим постановку диагноза на тот период, когда прогноз заболевания необратимо неблагоприятный. Складывается впечатление, что врач, установив наличие у пациента всех критериев, которые свидетельствуют об ИЛФ (ОИП), полагает, что АФП превратят «сотовое легкое» в нормальную легочную ткань.

А теперь вернемся к упоминавшимся заболеваниям, исходом которых также является КТ-паттерн ОИП. В последние годы европейские пульмонологи в публикациях

используют термин «прогрессирующий легочный фиброз», что является косвенным подтверждением факта исхода целого ряда заболеваний в паттерн ОИП [2]. Можно долго проводить дифференциальную диагностику и наблюдать (что врачи особенно любят, называя этот процесс «динамическим наблюдением») больного с прогрессирующим фиброзом легких и не иметь никакой возможности ему помочь, так как до недавнего времени государство обеспечивало бесплатными для пациентов, но дорогостоящими АФП только при ИЛФ.

В последнее время к ИЛФ добавлены поражение легких при системной склеродермии и других СЗСТ, хронический гиперчувствительный пневмонит с прогрессирующим пневмофиброзом и так называемый фиброзирующий саркоидоз. Но существующая концепция показаний для назначения АФП отодвигает сроки их использования на тот период, когда результаты такого лечения уже существенно не влияют на прогноз. Этот классический пример иллюстрирует неэффективность наших действий вследствие ошибочной идеологии. Назначение АФП на стадии формирования «сотового легкого» вряд ли может существенно повлиять на прогноз, однако в полной мере могут проявиться и проявляются нежелательные явления, которые нередко сопровождают прием АФП. Итак, вместо помощи больному мы скорее ухудшаем его состояние.

Несомненно, использование термина «прогрессирующий фиброз легких» – это шаг вперед [2, 3]. Однако сказав «а», почему не сказать «б»? Почему «прогрессирующий фиброз», а не «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких» (ПФБЛ)? Если мы признаем болезнь, то тем самым признаем, что обсуждаемому патологическому процессу присущи все атрибуты болезни: начало и течение (острое, подострое, хроническое), исход – КТ-паттерн ОИП [4, 6].

Итак, если отбросить рассуждения, многие из которых представляются нам не только умозрительными, но и псевдонаучными и внедрить в практику работы врача-пульмонолога понятие ПФБЛ, мы сделаем принципиально важный шаг в сторону «легитимизации» этой болезни, улучшения ранней диагностики и тем самым – более раннего назначения АФП.

Критериями диагностики ПФБЛ могли бы быть следующие проявления:

- инспираторная одышка различной степени выраженности;
- прогрессирующее снижение диффузионной способности легких;
- повышение давления в легочной артерии, определяемое при эхокардиографии;
- изменения на КТ, выраженные в разной степени (зависят от стадии болезни, на которой проведено исследование): усиление легочного рисунка за счет интерстиция, как правило двустороннее; ретикулярные изменения с обеих сторон, участки «матового стекла», а в далеко зашедших случаях – распространенные фиброзные изменения, тракционные бронхиоло-бронхоэктазы, формирование «сотового легкого».

Перечисленные клинические, функциональные и КТ-признаки могут развиваться у пациента без внешней или установленной внутренней причины. Есть все основания определять такое состояние как идиопатическую фиброзирующую болезнь легких. В тех же случаях, когда комплекс упомянутых изменений (нарушений) развивается как синдром поражения легких при СЗСТ, прогрессирующем фиброзирующем саркоидозе легких как исход экзогенных (аллергических, токсических) альвеолитов, нам следует

констатировать наличие ПФБЛ с указанием первопричины этого состояния, если она известна.

В наших предыдущих публикациях (2018, 2021 г.) представлена объединительная концепция идиопатических интерстициальных пневмоний [4, 6, 7]. Разделение единого патологического процесса идиопатической фиброзирующей болезни легких на 7–8 нозологических форм (идиопатических интерстициальных пневмоний), которое доминирует в западных странах, представляется анахронизмом, не выдерживающим никакой критики, оно вносит путаницу в представления об этой патологии, затрудняет диагностику и отдаляет сроки назначения адекватного лечения. Достойно сожаления то, что эти представления переводятся на русский язык без какого-либо логического, а тем более критического осмысления и внедряются в сознание научных работников, практических врачей. Именно эти, смеем утверждать, ошибки многократно повторяются в публикациях отечественных авторов и в клинических рекомендациях, составленных на основе зарубежных.

Мы не будем возвращаться к обоснованию объединительной концепции ИЛФ, подтверждающей реальное существование одного заболевания – идиопатической фиброзирующей болезни легких, которая имеет начало (острое, подострое, хроническое) и неизменно заканчивается (особенно из-за поздней диагностики и неадекватного лечения) паттерном ОИП. Нам эта концепция представляется с логичной, обоснованной клиническим опытом наблюдения более 1300 больных идиопатическими интерстициальными пневмониями.

Таким образом, анализ заключительных стадий течения ИЛФ, гиперчувствительного пневмонита, токсических альвеолитов, поражения легких при СЗСТ, саркоидозе легких с фенотипом фиброобразования вынуждает нас согласиться с необходимостью (и целесообразностью) использования термина ПФБЛ. На стадии формирования фиброза упомянутые заболевания практически неразличимы ни клинически, ни на КТ, ни функционально, ни даже морфологически. Да, формирование фиброзирующего процесса при каждом из них может иметь свои малозначащие особенности, но они не оказывают существенного влияния на динамику и исход основного процесса. И в этом кроется еще один ресурс или путь к более ранней диагностике и началу лечения.

Если пациент пришел к вам уже на стадии прогрессирующего фиброзирующего процесса, не надо ломать копыта и выяснять неделями и месяцами, что привело к этому состоянию. Это бесполезная потеря времени. А если учесть, что в арсенале подавляющего большинства врачей нет такого, выражаясь современным языком, «высокоточного оружия» для диагностики, как определение диффузионной способности легких (полагаем, что на всю страну их вряд ли более двух-трех десятков), поиск причины, которая привела к развитию фиброзирующего процесса, затянется на длительный период и назначение АФП только спровоцирует, как уже упоминалось, развитие нежелательных явлений. Итак, врач, установив диагноз ПФБЛ, должен стремиться определить степень активности патологического процесса, так как именно от адекватного решения этой задачи зависит, сколько проживет пациент.

Наличие признаков, свидетельствующих об активности воспалительного процесса (вне зависимости от исходной причины ПФБЛ), является стопроцентным показанием для назначения системных кортикостероидов (СКС). Мы не можем согласиться с утверждением в отечественных клинических рекомендациях для врачей о том, что СКС во всех этих случаях противопоказаны. Этот вопрос необходимо

решать в зависимости от наличия, степени выраженности показателей, которые характеризуют активность воспалительного процесса [7, 8].

Несколько слов о критериях активности. Следует отметить, что их определение при фиброзирующих процессах в легких в научных и научно-практических публикациях или не обсуждается, или, если и обсуждается, то как нечто малозначащее. С таким положением категорически нельзя согласиться. Задайте себе сакраментальный (ставший традиционным) вопрос: из чего формируется фиброзная ткань?

Фиброз возникает не из воздуха. Вспомните упоминавшуюся аксиому, что легочная ткань реагирует на известные и неизвестные повреждающие факторы стереотипно: формируется картина интерстициального отека, далее – интерстициального воспаления (альвеолита) и, наконец, интерстициального фиброза. Да, эти 3 стадии даже у одного больного могут быть выражены в разной степени, взаимопроникать друг в друга. Однако самый главный вывод: без отека и воспаления не будет фиброза. А если это так, то имеем ли мы право не обращать внимания на упомянутые предстadium формирования фиброзной ткани? Наличие воспалительной фазы как предиктора формирования фиброза подчеркивается и в зарубежных публикациях: «Прогрессирующий легочный фиброз часто начинается с воспалительной фазы, запускаемой эндогенным аутоантигеном или экзогенными антигенами, такими как триггеры окружающей среды» [6].

Сейчас действия врача стереотипны – лечить фиброз, тем более что появилась целая группа АФП. Даже отдельные пациенты задают вопрос, будет ли врач лечить фиброз? Похоже, мы заблудились в трех соснах. Как можно формулировать диагноз «идиопатический легочный фиброз»? Как можно лечить пациента, поставив диагноз «фиброз»? Неужели кто-то будет утверждать, что перекоренные фиброзной тканью альвеолы, бронхиолы, сосуды превратятся в нормальную легочную ткань под влиянием АФП? Да, упомянутые препараты тормозят скорость формирования фиброза, но не более. Однако если не погасить активность воспаления, ваши усилия можно классифицировать как артель «Напрасный труд». Итак, принципиально важно определить наличие и степень активности воспалительного процесса. Да, это непросто, но без этого компонента все ваши усилия помочь больному с ПФБЛ будут обречены на неудачу.

Нас можно упрекнуть в том, что представленные рассуждения в определенной мере умозрительны. Однако многолетний опыт клиники пульмонологии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких (более 40 лет), диагностика, лечение и наблюдение 1600 больных с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких (идиопатической фиброзирующей болезнью легких, экзогенными аллергическими и токсическими альвеолитами, фиброзирующим саркоидозом, синдромами поражения легких при СЗСТ) позволяют сформулировать некоторые практические рекомендации, касающиеся критериев активности воспалительного процесса. Итак, об активности воспалительного процесса (а также обострении) могут свидетельствовать следующие признаки:

- клинические: усиление инспираторной одышки за определенный промежуток времени (последние 2 нед и более);
- прогрессирование выявленных ранее на КТ признаков фиброзирующего процесса, появление или расширение участков «матового стекла»;
- функциональные: снижение диффузионной способности и форсированной жизненной емкости легких

за последние 1–2 мес по сравнению с исходными показателями и тенденция к повышению давления в легочной артерии по данным эхокардиографии;

- лабораторные: повышение в крови уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 (важнейшего медиатора острой фазы воспаления, изменение уровня по сравнению с исходным); изменения в сыворотке крови уровня других биомаркеров по сравнению с исходным (сывороточного уровня Кребса фон ден Лунгена-6, интерлейкина-17, трансформирующего фактора роста β).

Следует, однако, отметить, что уровни упомянутых лабораторных показателей меняются с некоторой задержкой во времени (2–4–8 нед), в связи с чем приоритетными признаками, свидетельствующими о состоянии активности воспалительного процесса, являются клинические, показатель диффузионной способности легких, динамика уровня давления в легочной артерии, КТ-признаков прогрессирования фиброзирующего процесса. Напомним, что назначение и доза СКС должны полностью зависеть от степени активности воспалительного процесса. В тех случаях, когда фиброзирующий процесс в легких развивался как синдром основного заболевания (в частности, при СЗСТ), исследование активности патологического процесса следует проводить по правилам и в том объеме, который общепринят при ревматологической патологии.

Считаем целесообразным еще раз подчеркнуть принципиальное положение настоящей публикации: воспаление у этих пациентов является первопричиной фиброза, на него можно воздействовать, только если добавить к лечению СКС, доза которых определяется активностью воспаления. Какими другими средствами кроме СКС можно лечить пациентов с обострением ПФБЛ? Отсутствие признаков активности воспалительного процесса в течение длительного времени свидетельствует, что СКС не показаны. У пациентов с минимальными признаками его активности доза СКС должна быть минимальной, а максимальную назначают только при возникновении обострения. Как показывает опыт, большинство больных с ПФБЛ нуждаются в минимальных дозах СКС и терапевтических дозах АФП. Мы полагаем, что в настоящее время это пока единственный путь, который позволяет продлить жизнь этой категории больных.

В последнее время появились сообщения о новом препарате – памревлумабе. Памревлумаб – это человеческие моноклональные антитела, ингибирующие фактор роста соединительной ткани. Механизм его действия отличается от такового в существующих АФП, что вселяет надежду на возможность комбинированной терапии в будущем [9].

Заключение

Прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких, возникающий и развивающийся вследствие неизвестных причин, может быть обозначен как идиопатическая фиброзирующая болезнь легких. Этот термин объединяет все идиопатические интерстициальные пневмонии, и его течение может быть острым, подострым или хроническим. Обоснование этого тезиса есть в наших предыдущих публикациях.

КТ-картина ОИП может развиваться как в результате известных причин (ИЛФ), так и в исходе таких заболеваний, как экзотенные аллергические и токсические альвеолиты, фиброзирующий саркоидоз органов дыхания, синдром поражения легких при СЗСТ (классический пример – системная склеродермия). Оптимальной формулировкой диагноза, которая не будет отпугивать врача и, что самое главное,

сможет полностью соответствовать сути патологического процесса, могло бы быть название «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких». Да, это групповой диагноз, а стремиться нужно к конкретному. Но давайте не будем ставить перед собой невыполнимых задач.

Далеко не в каждом центре есть диффузионный тест, информативная диагностическая ценность которого при этой патологии не имеет себе равных. Мало того, спирографическое исследование у этой категории больных практически неинформативно (показатели нередко соответствуют или ниже границы нормы). Вот почему пациенты не могут получить группу инвалидности и, соответственно, дорогостоящие препараты бесплатно: спирографические показатели нормальные, а те обстоятельства, что диффузионная способность легких резко снижена (менее 20% от должной) и жить им осталось недолго, остаются за скобками – врач-эксперт ориентируется только на спирографические показатели.

Мы нередко наблюдаем такую ситуацию: у пациента КТ-картина далеко зашедшего фиброзирующего процесса (распространенный пневмофиброз, тракционные бронхоэктазы, распространенные участки «сотового легкого»), диффузионная способность легких – 15–20% от должной (а в клинических рекомендациях Российского респираторного общества, утвержденных Минздравом России, указано, что если данный показатель ниже 40% от должного, то это абсолютный признак летального исхода), но все спирографические показатели расположены на нижней границе нормы – этот пациент не получит даже 3-ю группу инвалидности. Врач-эксперт, отказавший такому больному в 3-й группе инвалидности, должен был бы на самом деле задуматься о том, как этого пациента похоронить.

Для того чтобы избежать подобных ситуаций на каждом шагу и ускорить назначение АФП, нам представляется целесообразным использовать в медицинской практике термин ПФБЛ и, не откладывая, решать вопрос о назначении АФП. После этого может быть проведена более филигранная диагностика в специализированной клинике для поиска причины ПФБЛ. Такой подход позволит назначать АФП на более ранних стадиях болезни, не терять время на длительное обследование, от которого в данном случае мало что зависит.

Принципиально важный подход к лечению: диагноз ПФБЛ должен быть абсолютным показанием для назначения АФП. После постановки диагноза необходимо незамедлительно определить степень активности воспалительного процесса и решить вопрос об адекватной дозе СКС.

СКС не показаны, если КТ-признаки стабильны в течение последних 4–6 мес, а диффузионная способность легких в течение этого периода не снижалась. Если данные показатели в течение 4–6 мес имели тенденцию к ухудшению, комбинированная терапия (СКС + АФП) обязательна. Вполне допускаем, что строгие критерии могут найти в сформулированных выводах слабые места, но вряд ли наши рассуждения можно упрекнуть в отсутствии логики. А создание логической модели всегда должно быть первым шагом в решении важной проблемы.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АФП – антифибротические препараты
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КТ – компьютерная томография
ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ПФБЛ – прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
КСК – системные кортикостероиды

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология*. 2015;25(5):600-12 [Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology*. 2015;25(5):600-12 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
2. Liu GY, Budinger GRS, Dematte JE. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *BMJ*. 2022;377:e066354. DOI:10.1136/bmj-2021-066354
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-47. DOI:10.1164/rccm.202202-0399ST
4. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):333-6 [Ilkovich MM, Novikova LN. Idiopathic interstitial pneumonias. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arch.)*. 2021;93(3):333-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200660
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-68. DOI:10.1164/rccm.201807-1255ST
6. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Доктор.Ру*. 2018;148(4):14-7 [Ilkovich MM, Novikova LN. Idiopathic interstitial pneumonias: a unifying concept. *Doctor.Ru*. 2018;148(4):14-7 (in Russian)].
7. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Diffuznye parenkhimatoznye zabolevaniia legkikh. Pod red. MM Il'kovicha. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
8. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Мерзоева З.М., и др. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):73-7 [Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, et al. Exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arch.)*. 2020;92(3):73-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000402
9. Yanagihara T, Tsubouchi K, Gholfiof M, et al. Connective-Tissue Growth Factor Contributes to TGF- β 1-induced Lung Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022;66(3):260-70. DOI:10.1165/rcmb.2020-0504OC

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2022

Кардиоренальные эффекты финеренона и его место в терапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В.В. Салухов^{✉1}, М.Ш. Шамхалова², А.В. Дуганова¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая болезнь почек (ХБП) – одно из самых частых осложнений сахарного диабета (СД) и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на терапию ХБП у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) в соответствии с действующими рекомендациями, риск развития у них почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений остается высоким. До настоящего времени средства лечения ХБП у пациентов с СД 2 не устраняли остаточный риск прогрессирования поражения почек, связанный с воспалением и фиброзом. В обзоре представлены результаты исследований FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и их объединенного анализа FIDELITY, посвященных оценке эффективности и безопасности селективного нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов финеренона в лечении больных СД 2 с ХБП различных стадий. Рассмотрены современные патофизиологические аспекты гиперактивации минералокортикоидных рецепторов и особенности их блокады стероидными и нестероидными антагонистами минералокортикоидных рецепторов, различия их фармакологических эффектов, преимущества и нежелательные явления финеренона в рандомизированных исследованиях. Приведены вероятные механизмы ранних и отсроченных эффектов финеренона, которые реализовались в благотворном влиянии на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных СД 2 с ХБП. Предложен практический протокол инициации и титрации финеренона, нацеленный на уменьшение риска гиперкалиемии. Проанализированы современные рекомендации, касающиеся терапии ХБП у больных СД 2, определено место финеренона в нефропротективной комбинированной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, диабетическая болезнь почек, сердечно-сосудистый риск, воспаление, фиброз, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, финеренон, спиронолактон, эплеренон

Для цитирования: Салухов В.В., Шамхалова М.Ш., Дуганова А.В. Кардиоренальные эффекты финеренона и его место в терапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(3):261–273. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202152

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Finerenone cardiorenal effects and its placement in treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A review

Vladimir V. Salukhov^{✉1}, Minara S. Shamkhalova², Alla V. Duganova¹

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common complications of diabetes mellitus and an independent risk factor for cardiovascular disease. Despite guideline-directed therapy of CKD in patients with type 2 diabetes, the risk of renal failure and cardiovascular events still remains high. To date, current medications for CKD haven't reduced enough the residual risk associated with inflammation and fibrosis in patients with type 2 diabetes. Here, in this review we present the results of FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD trials and their pooled analysis FIDELITY, aimed to evaluate the effectiveness and safety of selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes with wide range stages of CKD. Modern pathophysiological aspects of mineralocorticoid receptor hyperactivation and features of their blockade by steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists are considered, differences in pharmacological effects between them are also discussed, finerenone benefits and its adverse events, demonstrated in randomized clinical trials are considered here. The probable mechanisms of early and delayed action of finerenone, which were realized in beneficial cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes with CKD, are presented here. Practical points for finerenone initiation and titration are indicated, aimed to minimize the hyperkalemia risk. Current guidelines for CKD treatment in patients with type 2 diabetes are analyzed, the finerenone placement in combined nephroprotective therapy is determined.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic kidney disease, cardiovascular risk, inflammation, fibrosis, mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone, spironolactone, eplerenone

For citation: Salukhov VV, Shamkhalova MS, Duganova AV. Finerenone cardiorenal effects and its placement in treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):261–273. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202152

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, нач. 1-й каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142

[✉]Vladimir V. Salukhov. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Minara S. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

Введение

Осложнения сахарного диабета 2-го типа (СД 2) определяют серьезные медицинские последствия для пациентов, поскольку ведут к их инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни. Одним из наиболее грозных и нередко прогностически неблагоприятных осложнений СД 2 является хроническая болезнь почек (ХБП), которая развивается примерно у 40% пациентов. Подсчитано, что в мире в 2021 г. этой патологией страдали почти 215 млн лиц с СД, который является основной причиной развития терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (диализ или трансплантацию почки) [1].

Помимо этого, в многочисленных исследованиях убедительно показано, что, с одной стороны, ХБП у больных СД – независимый и существенный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти по этой причине, а с другой – и почка может выступать как орган-мишень для многих кардиоваскулярных факторов риска, определяющих прогрессирование почечной недостаточности [2]. Это порождает сложный патогенетический круг, разорвать который позволят лишь стратегии, способные снизить риск прогрессирования патологии почек и ССЗ [3].

К таким подходам, влияющим прежде всего на системную и внутриклубочковую гипертензию, следует отнести применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые реализуют свое действие за счет ингибирования синтеза ангиотензина II и/или активации его рецепторов, что приводит к снижению уровня альдостерона. Однако, несмотря на их эффективность, остаточный риск прогрессирования ХБП в течение 4–5 лет остается высоким почти у 1/2 пациентов с СД 2. Это обусловлено рефлекторным повышением выработки ренина и так называемым феноменом «прорыва альдостерона», с повышением его до уровня, предшествующего назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА) [4].

Настоящим открытием в снижении риска прогрессирования ХБП стало появление нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), которые помимо контроля гликемии проявляют гемодинамические и метаболические эффекты, оказывающие нефропротективное действие. Индуцированное иНГЛТ-2 снижение гиперfiltrации, внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии, восстановление почечной оксигенации и канальцево-клубочковой обратной связи с последующей нормализацией (сужением) диаметра афферентной артериолы клубочка, уменьшение массы тела и системного артериального давления – АД (без активации симпатической нервной системы) способствуют улучшению почечных исходов и замедлению прогрессирования ХБП [5].

Следует также отметить еще два класса сахароснижающих лекарственных средств, которые позитивно воздействуют на метаболический компонент патогенеза ХБП у больных СД 2, – это агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и в меньшей степени тиазолидиндионы. Их благотворное влияние на почки обусловлено, по-видимому, антиатеросклеротическими эффектами и влиянием на эндотелиальную дисфункцию, что реализуется в улучшении почечных исходов, в значительной степени объясняемых

снижением экскреции альбумина с мочой [6, 7]. Однако сегодня недостаточна доказательная база, которая позволила бы утверждать, что аГПП-1 или тиазолидиндионы замедлят прогрессирование ХБП у пациентов с СД 2.

Немаловажно, что иНГЛТ-2, аГПП-1 и тиазолидиндионы лишь косвенно влияют на факторы воспаления, играющего ключевую роль в развитии и прогрессировании почечной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2. Хроническая воспалительная микросреда опосредует широкий спектр биологической активности, включая выживание, пролиферацию и гибель клеток, коррелирует с негативными ренальными и кардиальными исходами, а также со смертностью у пациентов с ХБП. Именно поэтому в последнее время возродился интерес к антагонистам минералокортикоидных рецепторов (МКР), отражающий насущную необходимость в терапии с противовоспалительным и антифибротическим потенциалом, что позволит снизить остаточный риск прогрессирования поражения почек и расширить медикаментозный арсенал интерниста.

Однако выполнение исследований, подразумевающих достижение конечной комбинированной почечной точки, традиционных, стероидных, антагонистов МКР (спиронолактона и эплеренона) было затруднено ввиду плохой переносимости и часто регистрируемых побочных эффектов, таких как гиперкалиемия, острое повреждение почек, гинекомастия и снижение либидо [8].

В рамках поиска новых стратегий, направленных на предотвращение повреждения органов и замедление снижения почечной функции, недавно разработаны нестероидные антагонисты МКР (нсАМКР), первый из которых – селективный нсАМКР финеренон – продемонстрировал в доказательных исследованиях улучшение почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП и СД 2.

В обзоре мы рассмотрели данные, касающиеся механизма действия, фармакологических и клинических различий между стероидными антагонистами МКР (спиронолактоном и эплереноном) и нсАМКР (финереноном), и привели результаты исследований последнего, доказавших его эффективность и безопасность, а также место в клинических рекомендациях для лечения пациентов с ХБП и СД 2.

Патологическая гиперактивация МКР как фактор прогрессирования почечной и сердечно-сосудистой патологии

Результаты исследований последнего десятилетия привели к пересмотру устоявшихся представлений о процессах, определяющих развитие и прогрессирование ХБП при СД 2. Согласно современным воззрениям в основе патогенеза ХБП при СД 2 помимо метаболических и гемодинамических нарушений лежат процессы воспаления и фиброза [1, 9]. Предполагается, что одним из пусковых механизмов воспаления и фиброза в почках и сердце является гиперактивация МКР [10].

Представления о роли МКР за прошедшие годы также претерпели серьезные изменения, но долгое время считалось, что МКР является рецептором альдостерона с реализацией его водно-солевых эффектов в дистальном отделе нефрона. Однако уже накопились сведения о том, что МКР представляет собой лиганд-индуцируемый фактор транскрипции, который находится в цитозоле клеток в неактив-

ном состоянии и активируется рядом стимулов с последующей реализацией различных эффектов [11].

Его активация происходит в результате связывания с лигандом (например, альдостероном или кортизолом) и сопровождается конформационными изменениями, которые прежде всего касаются Helix 12 участка рецептора. Образовавшийся комплекс лиганд–рецептор мигрирует в ядро, где Helix 12 производит набор соответствующих кофакторов (коактиваторов или корепрессоров), после чего осуществляется транскрипция мРНК и синтез белков [12]. МКР обнаруживаются не только в подоцитах и других эпителиальных клетках почек, но и в легких, сердце и мозге, помимо этого они экспрессированы в неэпителиальных клетках: в мезангиальных клетках почечного клубочка, в гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, иммунных клетках (макрофагах, Т-лимфоцитах) [13]. В физиологических условиях через активацию МКР регулируется целый спектр разнообразных эффектов: контроль водно-электролитного баланса, АД, нейрональных ответов, участие в формировании адаптивного ответа на повреждение, инфекцию и т.д.

Однако при сердечно-сосудистой патологии, СД, ХБП и других заболеваниях на фоне чрезмерного уровня альдостерона и кортизола увеличивается экспрессия МКР, а также влияние лиганд-независимых триггеров (высокая нагрузка, гипергликемия, оксидативный стресс, висцеральное ожирение), что может вызвать так называемую гиперактивацию МКР [14]. Еще одним установленным стимулом для МКР является лиганд-независимый регуляторный белок семейства Rac – малая гуанозинтрифосфатаза-1 (Rac1), который способен активировать МКР в отсутствие альдостерона.

Гиперактивация МКР как патофизиологический процесс приобретает самостоятельное значение и в свою очередь может индуцировать активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и стимулировать реакции свободно-радикального окисления, что способствует дополнительному высвобождению стероидных гормонов, замыкая порочный патологический круг.

Длительная гиперактивация МКР запускает неадаптивный воспалительный ответ и процессы фиброза за счет повышения выработки профибротических медиаторов (трансформирующего фактора роста β , фактора роста соединительной ткани, ингибитора активатора плазминогена-1 и др.), что стимулирует пролиферацию фибробластов. Повышение экспрессии молекул адгезии и выработка воспалительных цитокинов (межклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина-6, интерферона γ , фактора некроза опухоли α) способствуют поляризации макрофагов в провоспалительный фенотип M1 и активации Т-клеток. Одновременно с этим оксидативный стресс через увеличение экспрессии и активности оксидазы никотинамид-адениндинуклеотидфосфат с увеличением образования активных форм кислорода вызывает повреждение клеток и трансформацию белков. При этом повышение экспрессии кальциевых каналов вазоактивных факторов, снижение активности синтазы оксида азота приводят к гемодинамическим нарушениям и кальцификации сосудов.

Эти эффекты гиперактивации МКР запускают функциональные и структурные изменения почек и сердца, заканчиваясь развитием метаболических нарушений, артериальной гипертензии, осложнений ССЗ и прогрессирующей ХБП [16]. Применительно к последнему следует отметить, что в почках описанные эффекты гиперактивации МКР приводят к повреждению гломерулярных подоцитов и пролиферации мезангиальных клеток, утолще-

нию базальной мембраны и нарушению, таким образом, фильтрационного барьера. Результирующим следствием подобных изменений, к тому же ассоциированных с гиперфильтрацией и внутриклубочковой гипертензией, является развитие альбуминурии, которая усугубляет процессы гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза и, таким образом, еще в большей степени ускоряет снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [13]. В связи с этим воздействие на процессы воспаления и фиброза, опосредованные патологической гиперактивацией МКР, может быть потенциально клинически значимой мишенью в целях улучшения почечных исходов и снижения кардиоваскулярного риска.

Механизм действия финеренона и стероидных антагонистов МКР на основе их структурных особенностей

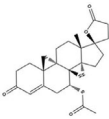
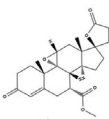
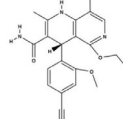
Спиринолактон и эплеренон имеют стероидную структуру, что позволяет им подобно минералокортикоидам беспрепятственно проходить через клеточную мембрану. Эти препараты подавляют активацию МКР путем конкурентного связывания в цитоплазме, что приводит к снижению альдостерон-опосредованных эффектов в организме [13]. Однако спиринолактон или эплеренон, будучи плоскими стероидными молекулами, после связывания с рецептором не способны длительно поддерживать конформацию МКР как антагониста и быстро диссоциируют.

Кроме того, стероидные антагонисты МКР не влияют на Helix 12 участок рецептора и в полной мере не препятствуют переходу его конформации в агонист для набора стимулирующих кофакторов, в том числе отвечающих за синтез медиаторов воспаления и фиброза. Вследствие этого спиринолактон и эплеренон не полностью блокируют альдостерон-опосредованные эффекты МКР и, как следствие, проявляют свойства частичных агонистов рецепторов [15]. В отличие от стероидных антагонистов МКР финеренон благодаря нестероидной объемной (громоздкой) структуре способен изменять конформацию МКР в области Helix 12 участка, в результате чего рецептор не может принимать конформацию агониста даже после диссоциации препарата, что позволяет финеренону выступать более полноценным антагонистом МКР.

Финеренон обладает более высоким сродством к МКР, более эффективно замедляет транслокацию МКР в ядро и его накопление там, а также ингибирует набор кофакторов (коактиваторов) соответствующих генов. Это реализуется в более эффективную блокаду транскрипции воспалительных и фиброзных генов в неэпителиальных клетках сердца и почек и может объяснять более выраженное противовоспалительное и антифиброзное действие финеренона, заметно превышающее эффективность стероидных антагонистов МКР в экспериментальных исследованиях. Так, в доклинических исследованиях финеренон в большей степени уменьшал экспрессию мРНК ряда медиаторов воспаления и фиброза в почках и сердце по сравнению со спиринолактоном и эплереноном [17, 18]. Основные различия фармакокинетических свойств стероидных антагонистов МКР и финеренона приведены в табл. 1.

Финеренон также контролирует воспаление, стимулируя экспрессию M2-противовоспалительных макрофагов и уменьшает популяцию воспалительных: CD11b+, F4/80+ и Ly6C. Кроме того, финеренон продемонстрировал уменьшение эндотелиальной дисфункции за счет увеличения биодоступности оксида азота и снижения уровня супероксид-анионов, с повышением активности сосудистой и почечной

Таблица 1. Фармакокинетические свойства антагонистов МКР [13, 16]
Table 1. Pharmacokinetic properties of mineralocorticoid receptor antagonists

Показатель	Спиронолактон (I поколение)	Эплеренон (II поколение)	Финеренон (III поколение)
Химическая структура			
Молекулярная структура	Плоская (стероидная)	Плоская (стероидная)	Объемная (нестероидная)
Химическая формула	C24H32O4S	C24H30O6	C21H22N4O3
Эффективность блокирования МКР	+++	+	+++
Селективность (к МКР)	+	++	+++
Проникновение в центральную нервную систему	+	+	–
Период полувыведения, ч	>12/≥24	4–6	~2–3
Активные метаболиты	++ (является пролекарством)	–	–
Распределение в тканях (почки:сердце)	6:1	3:1	1:1
Влияние на систолическое АД, мм рт. ст.	~10	~3	~3
Сродство к рецепторам прогестерона и андрогенов	+++	++	–*
Побочные эффекты, связанные с гипотиз-гонадной осью: гинекомастия, импотенция, болезненность молочных желез, нарушения менструального цикла	+++	++	–*
Побочные эффекты, связанные с гиперкалиемией	+++	++	+

*Требуется более длительные исследования.

супероксиддисмутазы у крыс с хроническим заболеванием почек [19]. Благодаря прямым антифибротическим свойствам финеренона снижались отложение миофибробластов и коллагена, а также экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 почек в экспериментальной модели прогрессирующего фиброза почек на мышах [20]. Сообщается, что в отличие от стероидных антагонистов МКР финеренон более выраженно блокирует накопление макрофагов в модели экспериментального воспаления, в то время как эплеренон не оказывает на это существенного влияния.

В более раннем исследовании финеренон ингибировал альдостерон-индуцированную экспрессию профибротического гена *tenascin-X* в кардиомиоцитарной клеточной линии крыс, тогда как эплеренон проявлял лишь слабую активность, а спиронолактон и вовсе не оказывал влияния на экспрессию этого гена [21]. Это, безусловно, позволяет предположить, что под влиянием финеренона индуцируется позитивный профиль экспрессии сердечных генов, что находит свое подтверждение в виде дифференциальной экспрессии мозгового натрийуретического пептида и тропонина Т типа 2. Кроме того, финеренон оказывал благоприятное влияние на сосуды в виде восстановления их целостности и предотвращения неблагоприятного ремоделирования в различных моделях сосудистого повреждения у мышей.

Исследования клинической эффективности финеренона при ХБП у пациентов с СД 2

В октябре 2020 г., а затем в августе 2021 г. были представлены результаты многоцентровых слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) FIDELIO-DKD (FInerenone in reducing kiDnEy

faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease) и FIGARO-DKD (FInerenone in reducinG cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease), посвященных оценке влияния перорального приема препарата финеренон на кардиоваскулярные и почечные исходы у пациентов с ХБП и СД 2. Исследования, которые получили названия знаменитых опер Людвиг ван Бетховена и Вольфганга Амадея Моцарта, как инструменты в музыкальной партитуре дополняют друг друга, совместно изучая ХБП во всем диапазоне снижения СКФ и выраженности альбуминурии у пациентов с СД 2.

Так, в РКИ FIDELIO-DKD в качестве первичных исходов оценивали эффекты финеренона в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП III–IV стадий на фоне СД 2, а в FIGARO-DKD – эффекты финеренона в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП. В соответствии с целями конечные точки исследований отличались друг от друга, однако первичная конечная точка одного из них была основной вторичной конечной точкой другого.

Примечательно, что в обоих исследованиях обязательным критерием включения была терапия пациентов максимально переносимыми дозами иАПФ или БРА, что особенно важно с точки зрения оценки безопасности (в частности, рисков развития гиперкалиемии). Еще одной особенностью выбранного дизайна данных РКИ стало не включение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, что вместе с адекватным контролем АД обеспечивало корректную оценку выраженности и независимости органопротективного эффекта исследуемого препарата [16].

Эффективность и безопасность финеренона в исследовании FIDELIO-DKD

Это было первое РКИ III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность финеренона у пациентов с ХБП и СД 2. В общей сложности в него включили 5734 пациента с СД 2 и ХБП, медиана наблюдения которых составила в РКИ 2,6 года. ХБП по условиям включения подразумевала соотношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи (А/Кр) от 30, но меньше 300 мг/г, расчетную СКФ (рСКФ) $\geq 25 < 60$ мл/мин/1,73 м² (для этой когорты с умеренно повышенной альбуминурией дополнительный критерием включения стало наличие диабетической ретинопатии) или А/Кр $\geq 300 \leq 5000$ мг/г и рСКФ $\geq 25 < 75$ мл/мин/1,73 м² [22].

Большинство (88,4%) пациентов имели рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (среднее значение рСКФ составило 44,3 мл/мин/1,73 м²); у 87,4% регистрировался очень высокий уровень альбуминурии (среднее значение А/Кр – 851 мг/г), что говорит о выраженном нарушении почечной функции. Включенные пациенты имели СД 2 средней продолжительностью 16,6 года, уровень гликированного гемоглобина на момент рандомизации составлял в среднем 7,7%. Большинство (64,1%) пациентов получали терапию инсулином и исходно имели сопутствующие заболевания (например, 97% – артериальную гипертензию, 46,8% – диабетическую ретинопатию, у 45,9% – в анамнезе ССЗ) [23].

Важно отметить, что у включенных пациентов регистрировали достижение целевых значений АД (со средним значением систолического АД 138 мм рт. ст.). Это отражает исходно хороший контроль с минимизацией гемодинамического пути прогрессирования ХБП, что позволяет оценить в РКИ воздействие финеренона на дополнительные мишени (в частности, на процессы воспаления и фиброза) для снижения почечных и сердечно-сосудистых рисков.

Согласно основным результатам данного исследования финеренон по сравнению с плацебо снижал риск развития событий первичной почечной конечной точки (включающей время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ на 40% и больше от исходного уровня или смерти от почечных причин) на 18% (отношение рисков – ОР 0,82, 95% доверительный интервал – ДИ 0,73–0,93; $p=0,001$). Риск развития событий основной вторичной сердечно-сосудистой конечной точки (включающей время до развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности – ГСН) в группе финеренона снижался на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,99; $p=0,03$) [22].

Не менее важно, что в данном исследовании 4-месячное применение финеренона привело к 31% снижению А/Кр (ОР 0,69, 95% ДИ 0,66–0,71) по сравнению с группой плацебо. Положительное влияние отмечено со стороны финеренона и на динамику рСКФ с первоначальным ее снижением по сравнению с плацебо уже через 1 мес исследования (финеренон 3,18: от -3,14 к -2,19; плацебо 0,73: от -1,03 к -0,44) с последующим улучшением угла наклона рСКФ (финеренон -2,66: от -2,96 к -2,36; плацебо -3,97: от -4,27 к -3,66). Но не только позитивным влиянием на первичную почечную и вторичную сердечно-сосудистую конечные точки можно охарактеризовать благотворное влияние финеренона. Согласно вторичному анализу исследования FIDELIO-DKD, проведенному G. Filippatos и соавт., выявлено значимое снижение на 29% риска впервые возникшей фибрилляции предсердий (ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,94) в группе финеренона по сравнению с плацебо [24].

Прием финеренона сопровождался ожидаемым повышением уровня калия крови, что обусловлено участием МКР в регуляции его гомеостаза. В частности, к 4-му месяцу разница в содержании калия между группами финеренона и плацебо оказалась максимальной и составила 0,23 ммоль/л, а в общей сложности частота случаев гиперкалиемии в исследовании была 18,3% в группе финеренона по сравнению с группой плацебо – 9,0%. При этом отмечено, что концентрация калия в динамике оставалась стабильной на протяжении всего исследования. Вместе с тем не выявлено случаев смерти по причине гиперкалиемии, и лишь у небольшого числа пациентов она стала причиной госпитализации или прекращения терапии (0, 1,4 и 2,3% соответственно).

Следует также отметить, что в исследовании FIDELIO-DKD частота развития гиперкалиемии, потребовавшей прекращения терапии, оказалась ниже по сравнению с другими исследованиями, изучавшими совместное применение двух блокаторов РАС (ALTITUDE, VA NEPHRONE-D, AMBER) [23, 24]. Частота других осложнений блокирования МКР – гинекомастии, острого повреждения почек и острой почечной недостаточности – сопоставима между группами. Таким образом, результаты РКИ FIDELIO-DKD позволяют сделать вывод о высокой эффективности финеренона у пациентов с СД 2 и ХБП (преимущественно III–IV стадии) в отношении улучшения почечных и сердечно-сосудистых исходов, что сочетается с благоприятным профилем безопасности препарата.

Эффективность и безопасность финеренона в исследовании FIGARO-DKD

Вторым крупным РКИ финеренона стало исследование FIGARO-DKD, которое продлилось 3,4 года (медиана наблюдения). В РКИ изучали эффективность и безопасность финеренона в популяции из 7437 пациентов с более ранними стадиями ХБП на фоне СД 2 (А/Кр от 30, но ниже 300 мг/г, рСКФ составила 25–90 мл/мин/1,73 м² или А/Кр ≥ 300 мг/г и рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) [26].

Большинство (61,7%) включенных пациентов имели рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (среднее значение рСКФ составило 67,8 мл/мин/1,73 м²), у 46,4% регистрировался умеренно повышенный и у 50% – значительно повышенный уровень альбуминурии (среднее значение А/Кр – 312 мг/г).

Другие исходные характеристики пациентов (в том числе длительность течения СД 2, контроль гликемии и АД, наличие сопутствующих заболеваний, объем получаемой терапии и др.) сходны с аналогичными в популяции FIDELIO [27].

Более ранние стадии ХБП могут свидетельствовать о преобладании сердечно-сосудистых рисков над почечными у пациентов, включенных в данное исследование. Несмотря на то что в FIGARO включали пациентов с большей (по сравнению с FIDELIO) рСКФ, 82% из них все равно имели высокий или очень высокий уровень риска по шкале Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) за счет значительной альбуминурии [26].

Согласно основным результатам финеренон снижал относительный риск развития событий первичной сердечно-сосудистой конечной точки (включающей время до развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или ГСН) на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–0,98; $p=0,03$) в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии с максимально переносимыми дозами иАПФ или БРА. Относительный риск развития событий основной вторичной почечной конечной

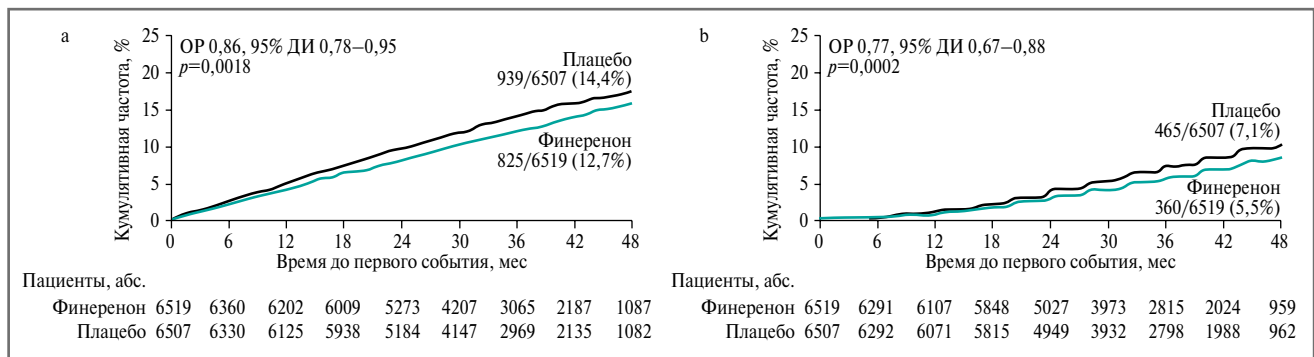


Рис. 1. Частота развития сердечно-сосудистой и почечной комбинированных конечных точек (адаптировано [30]): **а** – комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка; **б** – комбинированная почечная конечная точка.

Fig. 1. Incidence of cardiovascular and renal combined endpoints (adapted [30]): **а** – combined cardiovascular endpoint; **б** – combined renal endpoint.

Таблица 2. Основные сердечно-сосудистые исходы в объединенном анализе FIDELITY

Table 2. Major cardiovascular outcomes in FIDELITY's combined analysis

Показатель	Финеренон (n=6519)	Плацебо (n=6507)	ОР (95% ДИ)	NNT* за 3 года	p
	абс. (%)	абс. (%)			
Комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка	825 (12,7)	939 (14,4)	0,86 (0,78–0,95)	46	0,0018
смерть от сердечно-сосудистых причин	322 (4,9)	364 (5,6)	0,88 (0,76–1,02)		0,092
Компоненты точки					
нефатальный инфаркт миокарда	173 (2,7)	189 (2,8)	0,91 (0,74–1,12)		0,36
нефатальный инсульт	198 (3,0)	198 (3,0)	0,99 (0,82–1,21)		0,95
ГСН	256 (3,9)	325 (5,0)	0,78 (0,66–0,92)	91	0,0030

*Здесь и в табл. 3: NNT (number needed to treat) – число больных, которых требуется пролечить определенным препаратом, чтобы получить клинический эффект у 1 пациента (показатель тем лучше, чем меньше значение и короче срок). Оценивается в случае значимых различий.

точки оказался также ниже в группе финеренона по сравнению с плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–1,01; $p=0,069$). При субанализе вторичной почечной конечной точки отмечено, что финеренон оказывал более значимое влияние в когорте пациентов с исходно более выраженной альбуминурией (А/Кр > 300 мг/г), со значимым и ранним (к 4 мес) снижением альбуминурии независимо от исходных значений.

Примечательно, что в группе плацебо при оценке наклона рСКФ отмечено более медленное ее снижение среди пациентов с умеренно повышенной альбуминурией по сравнению со значительно повышенной (~2,1 мл/мин в год и ~4,8 мл/мин в год соответственно), что еще раз доказывает представление о том, что альбуминурия является фактором риска прогрессирования ХБП. Несмотря на это, аналогично результатам исследования FIDELIO-DKD финеренон значимо замедлял хроническое снижение рСКФ по сравнению с плацебо [28].

В обеих группах отмечена сопоставимая частота гинекомастии, острого повреждения почек и низкая частота нежелательных явлений, связанных с гиперкалиемией, имевших клиническое значение (максимальная разница в уровне калия между группами составила 0,16 ммоль/л).

Таким образом, убедительные результаты исследования FIGARO-DKD показывают, что финеренон снижает риск прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП, что позволяет расширить представления о границах его эффективного применения.

Объединенный анализ FIDELITY

Поскольку РКИ FIDELIO и FIGARO являлись комплементарными друг другу и характеризовались схожими дизайном, методологией и оценкой результатов, планировалось провести их объединенный анализ, который получил название FIDELITY [30]. В него включили 13 171 пациента с ХБП I–IV стадий с альбуминурией (А/Кр – 30–5000 мг/г), что позволило серьезно расширить выборку и получить наиболее надежные данные по профилям эффективности и безопасности финеренона.

Результаты FIDELITY согласуются с таковыми в исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. Среди пациентов с ХБП I–IV стадий и СД 2, получавших финеренон в течение 3 лет, значимо снижались относительный сердечно-сосудистый риск – на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,78–0,95; $p=0,0018$) и относительный риск прогрессирования ХБП – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,88; $p=0,0002$) по сравнению с плацебо (рис. 1).

Почечные и сердечно-сосудистые эффекты финеренона были однородными среди подгрупп с разными значениями рСКФ и А/Кр и не зависели от исходного уровня гликированного гемоглобина и сахароснижающей терапии (например, иНГЛТ-2 или агПП-1), что подчеркивает независимость механизма реализации эффектов финеренона от других терапевтических подходов [30]. При анализе компонентов комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки можно сделать вывод, что все они имеют однонаправленный характер (табл. 2).

Таблица 3. Основные почечные исходы в объединенном анализе FIDELITY
Table 3. Primary renal outcomes in FIDELITY's combined analysis

Показатель	Финеренон (n=6519)	Плацебо (n=6507)	ОР (95% ДИ)	NNT за 3 года	p
	абс. (%)	абс. (%)			
Комбинированная почечная конечная точка	360 (5,5)	465 (7,1)	0,77 (0,67–0,88)	60	0,0002
терминальная почечная недостаточность	254 (3,9)	297 (4,6)	0,84 (0,71–0,99)		0,039
инициация заместительной почечной терапии	151 (2,3)	188 (2,9)	0,80 (0,64–0,99)		0,040
Компоненты точки					
устойчивое снижение рСКФ до уровня меньше 15 мл/мин/1,73 м ²	195 (3,0)	237 (3,6)	0,81 (0,67–0,98)		0,026
устойчивое снижение рСКФ на 57% и больше	257 (3,9)	361 (5,5)	0,70 (0,60–0,83)	63	<0,0001
смерть от почечных причин	2 (меньше 0,1)	4 (меньше 0,1)	0,53 (0,10–2,91)		0,459

Примечательно, что анализ FIDELITY представил доказательства того, что финеренон снижает ГСН у пациентов с ХБП и СД 2 в популяции высокого риска развития сердечной недостаточности. Как следует из табл. 2, именно снижение относительного риска ГСН на 22% в группе финеренона явилось основным фактором более редкого достижения комбинированной сердечно-сосудистой точки по сравнению с плацебо.

В субанализе FIDELITY указано, что финеренон уменьшал риск комбинированного исхода смерти от ССЗ или первой ГСН (ОР 0,83, 95% ДИ 0,74–0,93; $p=0,002$), а также значимо снижал относительный риск повторной ГСН (ОР 0,79, 95% ДИ 0,64–0,96; $p=0,021$) и комбинации смерти от ССЗ или повторной ГСН (ОР 0,82, 95% ДИ 0,72–0,95; $p=0,006$) по сравнению с группой плацебо. При этом между группами финеренона и плацебо произошло раннее разделение кумулятивной частоты развития двух комбинированных исходов (смерть от ССЗ + первая ГСН и смерть от ССЗ + повторная ГСН), а также первой и повторной ГСН, которое с течением времени постоянно увеличивалось [34].

Полученный результат особенно важен, если учесть, что из РКИ исключались пациенты с симптомной и/или сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, а следовательно, способность финеренона снижать риск ГСН является новым ресурсом упреждающей терапии у больных СД 2 с ХБП в широком диапазоне нарушения почечной функции.

Не менее интересен анализ компонентов почечной комбинированной точки (табл. 3). Наиболее существенное влияние в суррогатных критериях почечных событий финеренон оказал на риск устойчивого снижения рСКФ $\geq 57\%$, который был на 30% ниже, чем в группе плацебо.

Эффективность лечения финереноном не зависела от ССЗ, сердечной недостаточности или исходных показателей рСКФ или А/Кр. Тем не менее несколько более выраженный эффект, как показали последующие субанализы, демонстрировали пациенты с исходно более высокой рСКФ (60 мл/мин/1,73 м² и больше) или более низкой исходной альбуминурией (А/Кр < 300 мг/г) [36]. Следует подчеркнуть, что эти результаты представляют собой первое доказательное исследование положительного влияния антагонистов МКР на тяжелые почечные исходы у больных СД 2.

Таким образом, суммарно во всех исследованиях финеренона III фазы удалось продемонстрировать надежные доказательства высокой эффективности препарата в сниже-

нии кардиоваскулярного и почечного риска у больных СД 2 с ХБП I–IV стадий, независимо от наличия исходного ССЗ. Важно, что в условиях двойной блокады – РАС и МКР – выявлено незначительное количество нежелательных явлений и отмечен хороший профиль безопасности [31].

Влияние финеренона на АД

Финеренон оказывал умеренное влияние на систолическое и диастолическое АД в выполненных РКИ. В 30-дневном исследовании ARTS финеренон в дозе 10 мг приводил к снижению систолического АД, которое составило $-4,2 \pm 15,5$ мм рт. ст. Аналогично в исследовании ARTS-HF среднее изменение систолического АД по методу наименьших квадратов было от $-0,825$ до $-2,697$ мм рт. ст. при использовании от 2,5 до 20 мг финеренона [32]. Несколькими особенностями стоят итоги исследования ARTS-DN, где части пациентов выполняли суточное мониторирование АД в динамике.

По сравнению с исходным плацебо-скорректированное изменение систолического АД при суточном мониторинге на 90-й день составило $-8,3$ мм рт. ст. (95% ДИ от $-18,8$ до $-3,6$) при приеме 15 мг финеренона и $-9,9$ мм рт. ст. (95% ДИ от $-17,7$ до $-2,0$) в группе, принимавшей 20 мг данного препарата. Примечательно, что финеренон уменьшал суточное, дневное и ночное систолическое АД, и при этом, несмотря на короткий период полувыведения, снижение АД сохранялось в течение суток при однократном приеме утром [33]. В целом эти результаты согласуются с таковыми в РКИ FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, где отмечено снижение систолического АД на 2,13 и 2,85 мм рт. ст. через 12 мес наблюдения соответственно.

Изучение взаимосвязи снижения офисного систолического АД в РКИ FIDELIO-DKD позволяет сделать вывод о незначительном влиянии этого эффекта финеренона на конечные точки исследования. Вариативный анализ показал, что во влиянии данного препарата на первичный почечный комбинированный и вторичный сердечно-сосудистый исходы только 13,8 и 12,6% эффекта лечения связаны с изменением офисного систолического АД для первичного почечного комбинированного исхода и вторичного сердечно-сосудистого исхода соответственно. Это подчеркивает тот факт, что кардионефропротективные свойства, продемонстрированные финереноном у больных СД 2 с ХБП, не определялись его эффектом снижения АД [34].

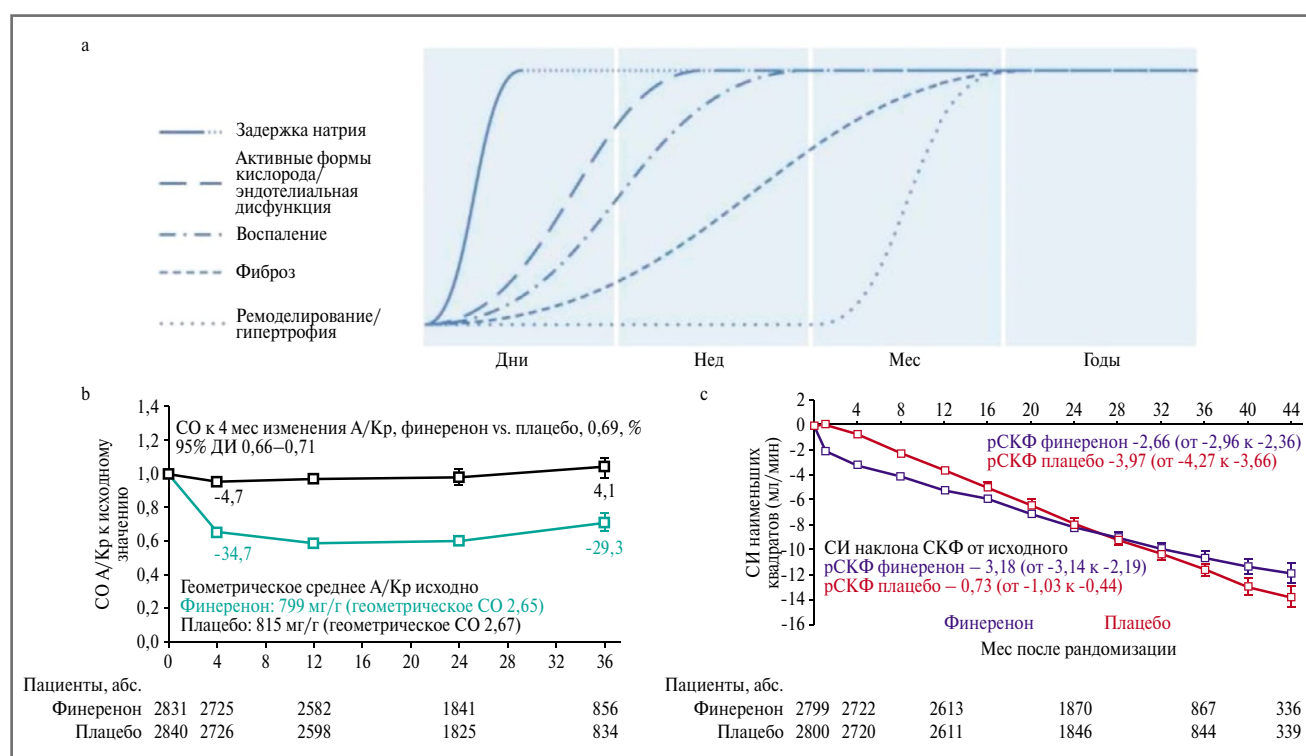


Рис. 2: а – хронология развития основных патофизиологических процессов при гиперактивации МКР, которые корректирует финеренон; б – динамика изменения А/Кр относительно исходных значений; с – среднее изменение угла наклона рСКФ в исследовании FIDELIO DKD (адаптировано [29, 22]).

Примечание. СО – среднее отношение, СИ – среднее изменение

Fig. 2: а – chronology of the development of the main pathophysiological processes in the hyperactivation of mineralocorticoid receptors, which corrects finereon; б – dynamics of the ratio of albumin to creatinine relative to the initial values; с – the average change in the angle of inclination of the calculated velocity of the glomerular filtration in the FIDELIO DKD study (adapted [29, 22]).

Возможные механизмы, определившие кардиоренальные эффекты финеренона в РКИ FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY

Продemonстрированные кардионепротективные свойства финеренона, по-видимому, обусловлены как быстрыми (ранними), так и отсроченными (поздними) эффектами. Первоначальное снижение рСКФ в группе, получавшей финеренон, состоялось уже через 1 мес. Подобные кратковременные «падения» рСКФ наблюдались при использовании иНГЛТ-2 и ингибиторов РАС, что, по существующим представлениям, указывает на их гемодинамическую природу и ассоциировано с перспективой замедления снижения почечной функции [35]. К 4 мес исследования значительно снизилась альбуминурия при приеме финеренона по сравнению с плацебо (на 31–32%).

Однако в исследовании II фазы ARTS уменьшение альбуминурии при использовании финеренона стало значимым уже после 2 нед лечения [36]. Это раннее снижение альбуминурии вместе с начальным падением рСКФ предполагает, что некоторые быстрые положительные эффекты финеренона могут быть частично опосредованы натрийуретическими и почечными гемодинамическими механизмами у пациентов с ХБП и СД 2. Видимо, к быстрым эффектам следует отнести и разделение через 6 мес кривых Каплана–Мейера для комбинированного сердечно-сосудистого исхода в исследовании FIDELIO-DKD, реализовавшегося главным образом за счет снижения риска ГСН [34].

Этот результат порождает уверенность, что преимущества финеренона обусловлены коррекцией задержки натрия с индукцией натрийуреза, с уменьшением объемной перегрузки и перераспределением циркулирующей жидкости, а также умеренным снижением АД. К быстрым эффектам финеренона, по-видимому, следует отнести и улучшение эндотелиальной дисфункции за счет влияния на оксидативный стресс и снижение образования активных форм кислорода [19].

Однако финеренон, очевидно, определяет развитие отсроченных эффектов по защите органов за счет ингибирования провоспалительных и профибротических медиаторов, которые являются следствием гиперактивации МКР. К таким поздним эффектам в обсуждаемых РКИ можно отнести замедление темпа снижения рСКФ по сравнению с плацебо, с пересечением их среднего изменения по методу наименьших квадратов от исходного уровня через 28 мес в FIDELIO-DKD и 36 мес в FIGARO-DKD [22, 28]. Эффекты финеренона на почечные исходы вообще реализуются медленнее, как видно из более позднего, через 20–24 мес, расхождения кривых Каплана–Мейера для комбинированной почечной конечной точки и ее компонентов [22, 27].

По-видимому, таким же поздним эффектом является нарастающее улучшение сердечно-сосудистых исходов, что может быть отчасти обусловлено влиянием препарата на жесткость сосудов [37]. Как уже говорилось, финеренон проявлял эффективность в снижении частоты новых случаев фибрилляции предсердий в РКИ FIDELIO-DKD, что

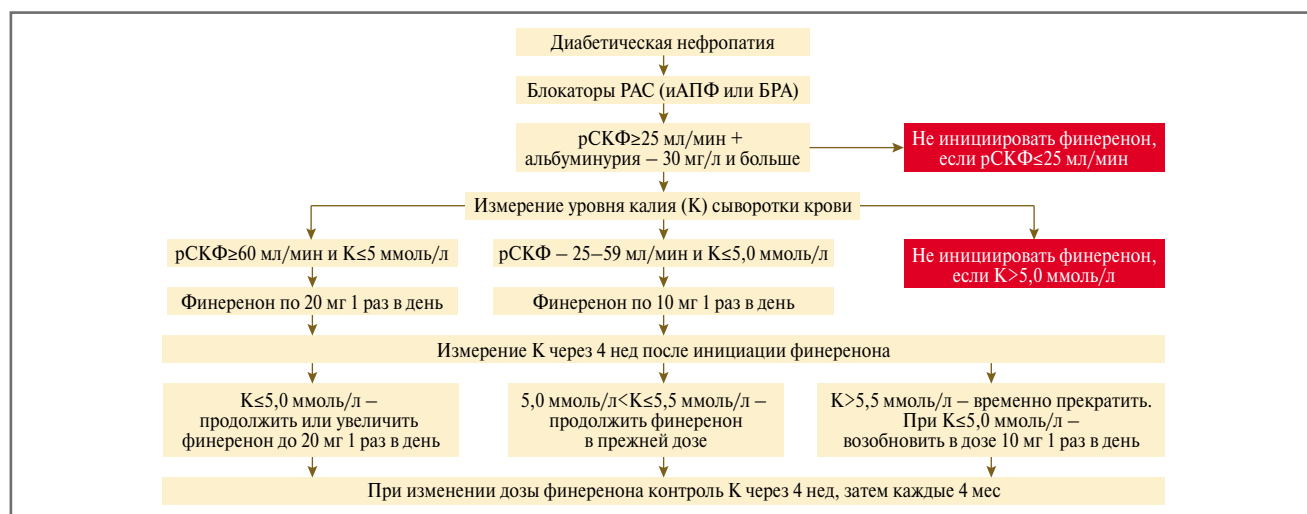


Рис. 3. Алгоритм старта приема финеренона и его титрации с целью коррекции гиперкалиемии (адаптировано [43, 44]).

Fig. 3. Algorithm of initiation of the reception of finerenone and its titration for correction of hyperkalemia (adapted [43, 44]).

можно объяснить ингибированием альдостерон-индуцированного предсердного структурного и электрического ремоделирования, к которому предрасположены пациенты с ХБП и СД 2.

Можно допустить, что с этим же связано и снижение частоты ГСН у пациентов с исходной гипертрофией левого желудочка, которое стало значимым начиная с 6 мес применения финеренона и сохранялось на протяжении всего исследования [38]. Воздействие данного препарата на фиброз, ремоделирование и гипертрофию миокарда левого желудочка по механизму влияния является, безусловно, долгосрочным феноменом и может потребовать месяцев или годы. Для соотнесения с эффектами финеренона на почки в рис. 2 обобщены основные патофизиологические процессы у больного СД 2 с ХБП, индуцированные патологической гиперактивацией МКР, с примерным отображением во времени.

Представляется, что результаты будущих исследований позволят более полно охарактеризовать кардиоренопротективные механизмы действия финеренона.

Место антагониста МКР финеренона в клинических рекомендациях и согласительных документах по лечению ХБП у пациентов с СД 2

На данный момент финеренон зарегистрирован в ряде стран, включая Европу, США, и находится в процессе регистрации в Российской Федерации. В начале 2022 г. препарат включили в рекомендации Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) наряду с иНГЛТ-2 для снижения темпов прогрессирования ХБП и риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП и СД 2, с наивысшим уровнем доказательности (А). В документе подчеркнута важность многофакторного подхода к терапии ХБП у пациентов с СД 2. Такой подход подразумевает коррекцию образа жизни и терапию, направленную на разные звенья патогенеза с целью достижения наилучших органопротективных результатов у всех пациентов с ХБП и СД 2 [39].

Авторы рекомендаций ADA при этом подчеркнули, что существует два разных класса антагонистов МКР: стероидные и нестероидные – причем данные по одному классу не могут быть экстраполированы на другой. Это позиционирует финеренон в качестве единственного антагониста

МКР, рекомендованного сегодня для пациентов с ХБП и СД 2. В рекомендациях ADA-2023 в связи с публикацией результатов и субанализов РКИ FIGARO и FIDELIO финеренон добавлен не только в раздел с рекомендациями по замедлению прогрессирования ХБП и снижения почечных рисков у пациентов с СД 2, но и в раздел по лечению и контролю ССЗ [39].

В конце 2022 г. опубликованы обновленные практические рекомендации KDIGO, где эксперты в свою очередь подчеркивают важность раннего многофакторного управления ХБП у больных СД 2, согласно которому необходимо назначать полный спектр зарегистрированных препаратов, воздействующих на все патологические звенья развития/прогрессирования осложнений СД, включая контроль гликемии, АД, липидного обмена, а также таргетную кардио-нефропротекцию [1].

Финеренон включен в рекомендации KDIGO-2022 как единственный представитель класса нсАМКР с надежной доказательной базой применения с целью улучшения сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД 2 и ХБП: «Мы рекомендуем рассмотреть применение нсАМКР с доказанными благоприятными почечными и сердечно-сосудистыми эффектами у пациентов с СД 2, pСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м², нормальной концентрацией калия крови и альбуминурией (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), несмотря на максимально переносимую дозу блокаторов РАС (2А)».

Важность комплексного подхода в терапии пациентов с ХБП и СД 2 помимо рекомендаций KDIGO-2022 также отражена в последних рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE-2022) и в консенсусном документе ADA/Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) [40, 41].

Таким образом, финеренон стал первым антагонистом МКР, включенным во все последние версии основных зарубежных гайдлайнов по ведению пациентов с ХБП и СД 2 с самым высоким уровнем доказательств. Это подчеркивает необходимость (после регистрации финеренона в РФ и обновления национальных рекомендаций) имплементации препарата в реальную клиническую практику с целью замедлить прогрессирование ХБП и снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД 2.

Старт терапии финереноном у пациентов с ХБП и СД 2 по протоколу безопасности

Клинические исследования показали, что финеренон несколько увеличивает риск гиперкалиемии из-за антагонизма к МКР. Исходно высокий уровень калия в сыворотке, низкое значение рСКФ и высокий показатель альбуминурии идентифицированы как факторы риска развития гиперкалиемии при использовании финеренона [42]. В целях минимизации этого нежелательного явления разработаны рекомендации [43] по применению и титрации препарата в зависимости от исходной рСКФ, а также уровня калия и его изменения в динамике (рис. 3).

Уровень калия в сыворотке и рСКФ следует контролировать в течение 4 нед после начала приема финеренона, а также при каждом увеличении его дозы, впоследствии продолжив этот контроль с периодичностью 1 раз в 4 мес [44]. В условиях гиперкалиемии необходимо временно прекратить прием препарата и по возможности использовать диуретическую терапию для снижения уровня калия в сыворотке, а затем при достижении уровня ниже 5 ммоль/л возобновить прием в дозе не более 10 мг/сут*.

Целесообразность одновременного применения блокаторов РАС, нсАМКР и иНГЛТ-2

До недавнего времени только блокаторы РАС и иНГЛТ-2 с доказанными эффектами являлись приоритетными для назначения больным СД 2 с ХБП, занимая нишу препаратов с нефропротективными свойствами. Учитывая прогноз-определяющую роль, которую играют многочисленные механизмы в прогрессировании заболеваний почек и увеличении сердечно-сосудистого риска, необходимость их комплексной коррекции обосновывает пользу совместного применения препаратов с разными точками приложения (табл. 4).

Независимо от этиологии прогрессирование ХБП включает в себя два основных патологических процесса, которые являются потенциальными мишенями терапии. Во-первых, это потеря нефронов, вызывающая гемодинамические изменения, которые приводят к компенсаторной гиперfiltrации в оставшихся неповрежденных нефронах. Хотя на первоначальном этапе эти изменения полезны, со временем они приводят к дезадаптации, прогрессирующему повреждению нефронов, снижению их количества и последующему ухудшению СКФ. Во-вторых, активация воспалительных путей способствует дальнейшему повреждению нефронов и в конечном счете – фиброзу почек. Именно поэтому тройная комбинированная терапия блокаторами РАС, иНГЛТ-2 и нсАМКР, нацеленная на оба пути повреждения, вызывает большой интерес с точки зрения эффективности и безопасности [16].

В объединенном анализе FIDELITY 877 (6,7%) пациентов исходно получали иНГЛТ-2. В этой группе комбинированного применения обсуждаемых препаратов влияние финеренона на сердечно-сосудистые и почечные исходы по крайней мере оставалось таким же значительным, как и без иНГЛТ-2, однако нельзя исключить дополнительный аддитивный эффект комбинированной терапии [30]. На эту мысль наводят результаты доклинического исследования комбинации финеренона и эмпаглифлозина, где в экспериментальной модели гипертонического повреждения органов-мишеней на крысах показано, что совместное

Таблица 4. Основные эффекты блокаторов РАС, иНГЛТ-2 и нсАМКР (адаптировано [45])

Table 4. Main effects of renin-angiotensin blockers, sodium-glucose cotransport 2 inhibitors and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists (adapted [45])

Эффект при ХБП	иАПФ/ БРА	иНГЛТ-2	нсАМКР
Снижение клубочковой гипертензии	✓	✓	✓*
Снижение АД	✓	✓	✓
Гликемический контроль	–	✓	–
Снижение риска ССЗ	✓	✓	✓
Противовоспалительное действие	✓	?	✓
Антифибротический эффект	✓	?	✓
Снижение массы тела	–	✓	–
Снижение мочевой кислоты	Лозартан	✓	–

*Требуется дополнительные исследования.

использование препаратов по эффективности превышало их изолированное действие [45].

Важно отметить, что в объединенном анализе FIDELITY не обнаружено сигнала о том, что комбинация финеренона и иНГЛТ-2 увеличивает риск острого повреждения почек, а напротив, при совместном их использовании отмечено меньшее количество случаев гиперкалиемии: 8,1% против 18,7% без иНГЛТ-2. Подобный феномен, по-видимому, обусловлен повышенной натриевой нагрузкой на дистальную часть нефрона, которую индуцирует ингибирование НГЛТ-2, что может способствовать калийурезу и противостоять гиперкалиемии [46].

Таким образом, тройная комбинация, во-первых, представляется наиболее патофизиологически обоснованной ХБП-модифицирующей терапией, а во-вторых, нсАМКР смягчает «прорыв» альдостерона и предотвращает повреждение почек, вызванное гиперактивацией МКР, при этом ингибирование НГЛТ-2 обеспечивает некоторую защиту от гиперкалиемии, вызываемой иАПФ и АМКР, что позволяет продолжить их использование. Вместе с тем, несмотря на результаты исследований финеренона, окончательный вывод об эффективности и безопасности его комбинации с иНГЛТ-2 может быть основан только на данных РКИ, которые мы получим в ближайшем будущем (исследование CONFIDENCE, NCT05254002: применение финеренона и эмпаглифлозина у больных СД 2 и ХБП) [4].

Заключение

В настоящем обзоре представлены результаты изучения финеренона – селективного нсАМКР – в исследованиях FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и в объединенном анализе FIDELITY, выполненных в когорте больных СД 2 с нарушением функции почек. Эти результаты свидетельствуют о благотворном и значимом влиянии двойной блокады РАС и нсАМКР на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД 2 и ХБП.

*Food and Drug Administration. KERENDIA (finerenone) prescribing information. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf. Accessed: 09.06.2022.

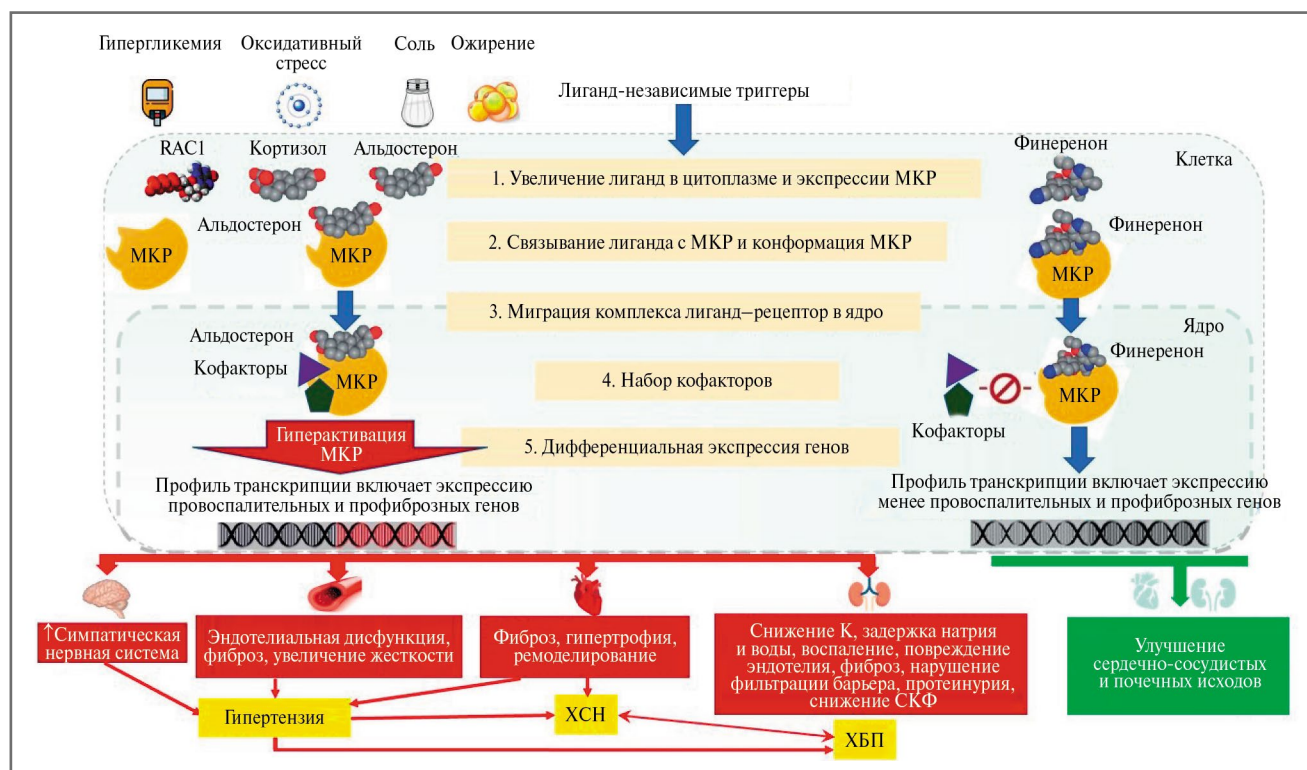


Рис. 4. Механизм действия финеренона в условиях патологической гиперактивации МКР (адаптировано [10, 47]).

Fig. 4. The mechanism of action of finerenone under conditions of pathological hyperactivation of mineralocorticoid receptors (adapted [10, 47]).

Примечательно, что драйвером улучшения сердечно-сосудистых исходов выступила ГСН, риск которой снижался в группе финеренона как в случае первой и повторной ГСН, так и в их комбинации со смертями от сердечно-сосудистых причин. Эта эффективность продемонстрирована в когорте, из которой исходно исключены пациенты с симптомной сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, что говорит о высоком потенциале упреждения финереноном этого серьезного осложнения СД 2. Кроме того, в этой популяции пациентов финеренон снижал частоту новых случаев фибрилляции предсердий.

Следует обратить внимание и на то, что положительное влияние финеренона на сердечно-сосудистые и почечные исходы происходило независимо от анамнеза ССЗ и хронической сердечной недостаточности, уровня СКФ и выраженности альбуминурии. Представленные результаты обусловлены более эффективной, чем у стероидных антагонистов МКР, блокадой МКР, которая реализуется как в быстрых (уменьшение альбуминурии, АД, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса с усилением натрий-уреза), так и в отсроченных эффектах, обусловленных противовоспалительным и антифибротическим действиями финеренона (рис. 4).

Нестероидная структура молекулы препарата предопределила лучший профиль безопасности в классе – более редкую гиперкалиемию, отсутствие гинекомастии, импотенции, болезненных менструаций, острого повреждения почек и других нежелательных явлений.

Таким образом, представленные данные позволяют отнести финеренон к весьма перспективной для прогноза пациента и практической деятельности стратегии, успешно доказавшей замедление прогрессирования ХБП и снижение кардиоваскулярного риска у больных СД 2.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. В.В. Салухов – концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание и редактирование текста рукописи, подготовка иллюстраций; М.Ш. Шамхалова – концепция, редактирование текста рукописи; А.В. Дуганова – сбор и анализ материала, написание текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Vladimir V. Salukhov – concept and design of the work, collection and analysis of the material, writing and editing the text of the manuscript, preparation of illustrations; Minara S. Shamkhalova – concept, editing of the manuscript text; Alla V. Duganova – collection and analysis of the material, writing the text of the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1
 АД – артериальное давление
 А/Кр – соотношение альбумина к креатинину
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ГСН – госпитализации по причине сердечной недостаточности
 ДИ – доверительный интервал
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2
 МКР – минералокортикоидные рецепторы
 нСАМКР – нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ОР – отношение рисков
 РАС – ренин-ангиотензиновая система
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-127. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.008
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-73. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61350-6
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-82 [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10-82 (in Russian)].
- Shenoy SV, Nagaraju SP, Bhojaraja MV, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists: ushering in a new era of nephroprotection beyond renin-angiotensin system blockade. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(11):858-71. DOI:10.1111/nep.13917
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):475-91 [Salukhov VV, Khalimov YuSh, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes mellitus.* 2020;23(5):475-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12123
- Шамхалова М.Ш., Склиник И.А., Шестакова М.В. Непропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. *Сахарный диабет.* 2020;23(1):56-64 [Shamkhalova MSh, Sklyanik IA, Shestakova MV. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes mellitus.* 2020;23(1):56-64 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
- Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств. *Медицинский совет.* 2022;10:10-21 [Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2022;10:10-21 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21
- Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub3
- Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):181-91. DOI:10.1053/j.ackd.2017.12.002
- Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. *Am J Nephrol.* 2021;52(3):209-16. DOI:10.1159/000515622
- Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):492-8 [Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes mellitus.* 2022;25(5):492-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12944
- Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(10):1051-60. DOI:10.1038/ki.2011.48
- Lytvyn Y, Godoy LC, Scholtes RA, et al. Mineralocorticoid Antagonism and Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2019;19(1):4. DOI:10.1007/s11892-019-1123-8
- Kolkhof P, Joseph A, Kintscher U. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders – New perspectives for combination therapy. *Pharmacol Res.* 2021;172:105859. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105859
- Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of Mineralocorticoid Receptors in Cardiovascular and Cardioresenal Diseases. *Annu Rev Physiol.* 2022;84:585-610. DOI:10.1146/annurev-physiol-060821-013950
- Lerma EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(5):501-13. DOI:10.1080/17512433.2022.2094770
- Le Billan F, Perrot J, Carceller E, et al. Antagonistic effects of finerenone and spironolactone on the aldosterone-regulated transcriptome of human kidney cells. *FASEB J.* 2021;35(2):e21314. DOI:10.1096/fj.202002043RR
- Abedini A, Wu J, Ma Z, et al. Revealing the antifibrotic mechanism of finerenone in the DOCA-salt nephropathy rat model using single nuclei and bulk transcriptomics. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:765
- González-Blázquez R, Somoza B, Gil-Ortega M, et al. Finerenone Attenuates Endothelial Dysfunction and Albuminuria in a Chronic Kidney Disease Model by a Reduction in Oxidative Stress. *Front Pharmacol.* 2018;9:1131. DOI:10.3389/fphar.2018.01131
- Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial.* 2022;2(2):163-82. DOI:10.3390/kidneydial2020019
- Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension.* 2018;71(4):599-608. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2019;50(5):333-44. DOI:10.1159/000503713
- Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(2):142-52. DOI:10.1016/j.jacc.2021.04.079
- Leon SJ, Tangri N. Balancing Hyperkalemia Risks with Clinical Benefits of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors/Mineralocorticoid Receptor Antagonists Blockade: It's Apples and Oranges. *Kidney360.* 2022;3(8):1442-4. DOI:10.34067/KID.0000952022
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956

27. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al; FIGARO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):345-56. DOI:10.1159/000503712
28. Ruilope LM, Pitt B, Anker SD, et al. Kidney outcomes with finerenone: An analysis from the FIGARO-DKD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):372-83. DOI:10.1093/ndt/gfac157
29. Kolkhof P, Lawatscheck R, Filippatos G, Bakris GL. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonism by Finerenone-Translational Aspects and Clinical Perspectives across Multiple Organ Systems. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9243. DOI:10.3390/ijms23169243
30. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehab777
31. Barrera-Chimal J, Gerarduzzi C, Rossignol P, Jaisser F. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone is a novel therapeutic option for patients with Type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(12):1005-17. DOI:10.1042/CS20220212
32. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105-14. DOI:10.1093/eurheartj/ehw132
33. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2023;41(2):295-302. DOI:10.1097/hjh.0000000000003330
34. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*. 2022;79(12):2685-95. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744
35. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494-510 [Salukhov VV, Demidova TY. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494-510 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8216
36. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2453-63. DOI:10.1093/eurheartj/ehs187
37. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540-52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898
38. Filippatos G, Bakris G, Agarwal A, et al. FIDELITY: Effect of finerenone by LVH subgroup. LBT Pharmacological treatment II, Heart Failure 2022, 21–24 May, Madrid, Spain. Available at: <https://conferences.medicom-publishers.com/specialisation/cardiology/hfa-2022/fidelity-cardiorenal-benefits-of-finerenone-regardless-of-lvh-status-2/> Accessed: 09.06.2022.
39. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al; American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S191-202. DOI:10.2337/dc23-S011
40. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923-1049. DOI:10.1016/j.eprac.2022.08.002
41. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66. DOI:10.1007/s00125-022-05787-2
42. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(1):225-37. DOI:10.1681/ASN.2021070942
43. Shaikh A, Ray J, Campbell KN. Role of Finerenone in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: Patient Selection and Clinical Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:753-60. DOI:10.2147/TCRM.S325916
44. Wanner C, Fioretto P, Kovesdy CP, et al. Potassium management with finerenone: Practical aspects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(6):e360. DOI:10.1002/edm2.360
45. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol*. 2021;52(8):642-52. DOI:10.1159/000516213
46. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(5):F969-84. DOI:10.1152/ajprenal.00551.2017
47. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(2):152-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa736

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Е.А. Головина^{✉1}, И.Р. Гришкевич¹, О.Е. Ваизова¹, Ю.Г. Самойлова¹, Д.В. Подчиненова¹, М.В. Матвеева¹, Д.А. Кудлай^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор публикаций, посвященных анализу генетических полиморфизмов гена, кодирующего рецептор глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), и некоторых других генов, участвующих в реализации его физиологического действия. Цель – выявить информацию о генах, полиморфизм которых может оказывать влияние на эффективность агонистов ГПП-1. Обзор проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020, поиск публикаций осуществлялся по базам данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российским научным электронным библиотекам eLIBRARY.RU с 1993 по 2022 г. Описан полиморфизм нескольких генов (*GLP1R*, *TCF7L2*, *CNR1*, *SORCS1*, *WFS1*, *PPARD*, *CTRB1/2*), которые могут оказывать влияние на течение и терапию сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и ожирения. Однонуклеотидные замены в некоторых участках данных генов могут как понижать, так и повышать клиническую эффективность терапии сахарного диабета и метаболического синдрома с помощью агонистов ГПП-1: эксенатид, лираглутид. Данных о роли генетических вариаций в строении продуктов данных генов в эффективности других агонистов ГПП-1 не найдено.

Ключевые слова: гены, полиморфизм, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, эксенатид, лираглутид

Для цитирования: Головина Е.А., Гришкевич И.Р., Ваизова О.Е., Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Матвеева М.В., Кудлай Д.А. Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(3):274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Genetic aspects of type 1 glucagon peptide agonists clinical efficacy: A review

Evgenya L. Golovina^{✉1}, Ivan R. Grishkevich¹, Olga E. Vaizova¹, Iuliia G. Samoilova¹, Darja V. Podchinenova¹, Mariia V. Matveeva¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

Abstract

A review of publications devoted to the analysis of genetic polymorphisms of the gene encoding the glucagon-like peptide type 1 receptor and some other genes directly and indirectly involved in the implementation of its physiological action is presented. The aim of the study: to search for information on genes polymorphism that can affect the effectiveness of glucagon-like peptide type 1 agonists. The review was carried out in accordance with the PRISMA 2020 recommendations, the search for publications was based on PubMed databases (including Medline), Web of Science, as well as Russian scientific electronic source eLIBRARY.RU from 1993 to 2022. The several genes polymorphisms (*GLP1R*, *TCF7L2*, *CNR1*, *SORCS1*, *WFS1*, *PPARD*, *CTRB1/2*) that may affect the course and therapy of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity, was described. Single nucleotide substitutions in some regions of these genes can both decrease and increase the clinical efficacy of the treatment of diabetes mellitus and metabolic syndrome with the help of type 1 glucagon-like peptide agonists: exenatide, liraglutide. Data on the role of genetic variations in the structure of the products of these genes in the effectiveness of other type 1 glucacone-like peptide agonists have not been found.

Keywords: genes, polymorphism, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, exenatide, liraglutide

For citation: Golovina EL, Grishkevich IR, Vaizova OE, Samoilova luG, Podchinenova DV, Matveeva MV, Kudlay DA. Genetic aspects of type 1 glucagon peptide agonists clinical efficacy: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150

Информация об авторах / Information about the authors

✉Головина Евгения Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(913)801-08-06; e-mail: golovina.el@ssmu.ru; ORCID: 0000-0001-6132-9617

Гришкевич Иван Романович – студент 4-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: vanya0902w@icloud.com; ORCID: 0000-0002-8581-7049

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: vaizova.oe@ssmu.ru; ORCID: 0000-0003-4083-976X

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: samoilova_y@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2667-4842

✉Evgenya L. Golovina. E-mail: golovina.el@ssmu.ru; ORCID: 0000-0001-6132-9617

Ivan R. Grishkevich. ORCID: 0000-0002-8581-7049

Olga E. Vaizova. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Iuliia G. Samoilova. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является одной из глобальных проблем здравоохранения в мире. Число больных СД 2 с каждым годом увеличивается. Длительное течение заболевания способствует развитию тяжелых осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия, сердечно-сосудистые расстройства [1]. Основной целью лечения СД 2 является предотвращение или отсрочка микро- и макрососудистых осложнений путем достижения целевых значений уровня гликемии, при необходимости – снижения веса и управления сердечно-сосудистыми факторами риска [2].

Наиболее распространенным методом терапии является прием сахароснижающих препаратов различных групп. Но, несмотря на использование комбинированной терапии и тщательный подбор доз, существует популяция пациентов, у которых не удается достичь достаточного сахароснижающего эффекта, в том числе при лечении агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1).

Цель исследования – выявить информацию о генах, полиморфизм которых может оказывать влияние на эффективность агонистов ГПП-1.

Обзор проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020, поиск публикаций осуществлялся по базам данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российским научным электронным библиотекам eLIBRARY.RU с 1993 по 2022 г.

В настоящее время разработаны аналоги ГПП-1, структурно сходные с ним и оказывающие выраженное влияние на уровень глюкозы, а также устойчивые к инактивации дипептидилпептидазой-4. В клинической практике чаще всего используются эксенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид [3, 4]. Препараты разработаны на основе человеческого ГПП-1 или эксендина-4, между различными агонистами есть структурные различия, влияющие на фармакокинетические параметры [4]. Одной из возможных причин низкой терапевтической эффективности аналогов ГПП-1 могут являться изменения в ряде генов, ответственных за эффективность препаратов и выраженность их побочных эффектов.

Гены и их полиморфизмы, ассоциированные с СД 2 и терапевтическим ответом на агонисты рецептора ГПП-1

1. *GLP1R* (англ. Glucagon-like peptide-1 receptor). Рецептор ГПП-1 кодируется геном *GLP1R*, расположенным на хромосоме 6p21.2 [5]. Описаны изменения кодирующих, а также регуляторных участков гена *GLP1R* [6]. Мутации в гене изменяют как физиологические эффекты эндогенного ГПП-1, так и реакцию рецептора на различные агонисты. А. Sathananthan и соавт. (2010 г.) оценивали влияние полиморфизмов гена рецептора ГПП-1

на секрецию инсулина в ответ на гипергликемию и инфузию ГПП-1 у субъектов, не страдающих СД. Два single nucleotide polymorphism (SNP) (rs6923761 и rs3765467) были связаны с изменением чувствительности β-клеток в ответ на инфузию ГПП-1 [7]. Выявлена связь между полиморфизмом rs2302382 *GLP1R* и СД 2 в популяции пациентов Египта [8]. Показана роль SNP rs3765467 и rs10305492 в *GLP1R* в снижении секреции инсулина и гибели β-клеток [9]. В то же время обнаружено, что низкочастотный миссенс-вариант *GLP1R* (Ala316Thr; rs10305492) связан с более низким риском развития СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений [10].

2. *TCF7L2* (англ. Transcription factor 7 like 2). Ген *TCF7L2* человека был картирован на хромосоме 10q25.3 и первоначально секвенирован в клеточных линиях колоректального рака [11]. Ген *TCF7L2* кодирует фактор транскрипции, необходимый для поддержания базальной и индуцированной агонистами рецептора ГПП-1 пролиферации β-клеток [12]. От транскрипционной активности *TCF7L2* зависит экспрессия рецептора ГПП-1 [13]. Выявлена связь между вариантами гена *TCF7L2* и СД 2. Показано, что носители аллеля T rs7903146 гена *TCF7L2* имеют повышенный риск развития СД 2 вследствие сниженной чувствительности β-клеток к смешанной пище и эффектов инкретиннов [14]. Выявлены вариации в гене *TCF7L2*, связанные с нарушением секреции инсулина, индуцированной ГПП-1. Наиболее вероятными кандидатами риска развития СД 2 являются SNP rs7903146 и rs12255372 [15].
3. *CNR1* (англ. Cannabinoid receptor 1). Ген *CNR1* расположен на хромосоме 16q15, кодирует каннабиноидный рецептор типа 1. Различные генетические варианты *CNR1* связаны с повышенным уровнем индекса инсулинорезистентности [16]. SNP rs1049353 ассоциирован со снижением уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с ожирением и СД 2 при лечении агонистами рецептора ГПП-1 [17].
4. *SORCS1* (англ. Sortilin related VPS10 domain containing receptor 1). Ген *SORCS1* человека расположен на хромосоме 10q25.1. Кодирует белок сортилин, участвующий в сортировке вакуолярных белков. На клеточном уровне он осуществляет транспорт белка между внутриклеточными компартментами, регулируя метаболизм глюкозы и липидов [18]. Полногеномные исследования показали, что *SORCS1* связан с СД 2 и его осложнениями [19]. Обнаружена связь однонуклеотидных полиморфизмов и гаплотипов *SORCS1* с уровнем инсулина натощак и его секрецией у пациентов с ишемической болезнью сердца, не страдающих СД 2, и пациентов с СД 2, особенно у женщин с избыточной массой

Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ.
E-mail: darvas_42@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6212-4568

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ.
E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9966-6686

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармазии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»». E-mail: d624254@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1878-4467

Darja V. Podchinenova. ORCID: 0000-0001-6212-4568

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

- тела [20]. SNP rs1416406 значительно влиял на уровни стимулированной глюкозы в плазме и увеличивал секрецию инсулина у женщин с ожирением [21].
5. *WFS1* (англ. Wolfram ER transmembrane glycoprotein). Ген *WFS1* локализуется на хромосоме 4p16.1 и кодирует вольфрамин, повсеместно экспрессируемый гликопротеин мембраны эндоплазматического ретикула (ЭПР), участвующий в регуляции клеточного гомеостаза кальция [22]. Мутации в *WFS1* вызывают развитие синдрома Вольфрама, характеризующегося различными расстройствами, включая СД [23]. Дефицит вольфрамина приводит к потере β -клеток, возможно, как следствие усиленной стрессовой реакции ЭПР. В результате усиливается апоптоз β -клеток [24]. Показано, что rs10010131 в интроне 4 гена *WFS1* связан с риском развития СД 2. Предполагается, что функции β -клеток и реакции на ГПП-1 нарушаются вследствие изменения гомеостаза ЭПР [25].
6. *PPARD* (англ. Peroxisome proliferator activated receptor delta). Ген *PPARD* расположен на хромосоме 6p21.1-p21.2. Его продукт PPAR- δ (также называемый PPAR- β) играет важную роль в развитии резистентности к инсулину и функционировании β -клеток [26]. Терапия специфическими агонистами PPAR- δ усиливает β -окисление, снижает уровень свободных жирных кислот и повышает чувствительность к инсулину [27]. Активация PPAR- β/δ улучшает чувствительность гепатоцитов к инсулину и уменьшает повреждение печени [28]. Полиморфизм rs2016520 в гене *PPARD* ассоциирован с нарушением липидного обмена, ожирением, метаболическим синдромом (МС) и СД 2 в популяции пациентов Китая. У носителей аллеля G полиморфизма rs2016520 обнаружены более низкие уровни глюкозы плазмы натощак, инсулинорезистентности и лучшие показатели индекса чувствительности к инсулину [29]. Также установлена роль SNP rs2016520 и rs3777744 в терапевтическом ответе на агонисты рецептора ГПП-1 [26].
7. *CTRB1/2* (англ. Chymotrypsinogen B1/2). Ген *CTRB1/2* кодирует химотрипсиногены B1 и B2, которые секретируются поджелудочной железой в кишечник и являются предшественниками протеолитического фермента химотрипсина. Химотрипсиногены синтезируются в экзокринной части поджелудочной железы и в β -клетках [30]. Продemonстрировано, что аллель G в rs7202877 является локусом количественного признака экспрессии для *CTRB1* и *CTRB2*, что приводит к усилению активности химотрипсина, секреции инкретинных и повышению чувствительности β -клеток к ГПП-1. У носителей G-аллеля наблюдается более высокая секреция инсулина после пероральной нагрузки глюкозой [31].

Ассоциация генетических полиморфизмов с терапевтической эффективностью эксенатида

Эксенатид, один из первых агонистов рецептора ГПП-1, связывается с рецептором с большей аффинностью, чем его природный лиганд, благодаря COOH-концевой последовательности из девяти аминокислот, которая отсутствует в нативном ГПП-1. Показана связь генетических вариантов в *GLP1R* (rs6923761) и *TCF7L2* (rs7903146) с увеличением времени опорожнения желудка и потерей веса у пациентов с ожирением, получавших эксенатид [32]. Вариант аллеля T rs10305420 гена *GLP1R* был связан с меньшей потерей веса и снижением уровня гликированного гемоглобина

после 6 мес лечения эксенатидом [33]. Наличие аллеля T rs7903146 гена *TCF7L2* у лиц с СД 2 ассоциировано с повышенной секрецией инсулина, проинсулина и С-пептида по сравнению с носителями этого аллеля, и отсутствуют различия в концентрации глюкозагона или глюкозы в крови. После лечения эксенатидом носители аллеля T показали значительно сниженные постпрандиальные уровни инсулина в плазме и пиковые уровни С-пептида по сравнению с носителями. То есть аллель T rs7903146 гена *TCF7L2* нарушает чувствительность к инсулину и является диабетогенным [34]. На эффект эксенатида оказывает влияние SNP rs1416406 гена *SORCS1*. У пациентов с генотипом GG наблюдалось улучшение функции β -клеток после лечения эксенатидом по сравнению с пациентами с аллелем A. Функцию β -клеток оценивали по индексу проинсулин/инсулин натощак. Предполагается, что у больных СД 2 с генотипом GG лечение эксенатидом окажет больший эффект и улучшит показатели гликемии [35]. Установлена роль SNP rs10010131 в интроне *WFS1* в эффективном снижении массы тела больных СД 2, принимавших эксенатид в комбинации с дапаглифлозином [36]. Доказана связь полиморфизмов *PPARD* rs2016520 и rs3777744 с эффективностью монотерапии эксенатидом из-за ключевой роли PPAR δ в регуляции резистентности к инсулину посредством воздействия на экспрессию рецептора ГПП-1 [26].

Ассоциация генетических полиморфизмов с терапевтической эффективностью лираглутида

Лираглутид представляет собой ацилированный аналог ГПП-1 с гомологией 97% аминокислот с нативным ГПП-1 и пролонгированным действием.

Прием лираглутида приводил к улучшению антропометрических параметров у пациентов с СД 2 и избыточной массой тела с вариантным аллелем A полиморфизма rs6923761 *GLP1R*. У носителей аллеля A наблюдалось большее снижение массы тела и жировой массы после лечения [37]. Полиморфизм *GLP1R* rs10305420 объясняет индивидуальные различия в реакции на лираглутид в отношении потери веса у женщин с ожирением, страдающих синдромом поликистозных яичников. Носители хотя бы одного полиморфного аллеля rs10305420 имели недостаточный ответ на лечение по сравнению с носителями двух аллелей дикого типа. Носители хотя бы одного полиморфного аллеля rs6923761 имели тенденцию к более выраженному ответу на лечение лираглутидом по сравнению с носителями двух аллелей дикого типа [38]. У пациентов с ожирением, носителей аллеля A *GLP1R* rs6923761, получавших лираглутид, наблюдалось пролонгирование скорости опорожнения желудка и большая потеря массы тела [32]. Полиморфизм *CNR1* зарегистрирован как распространенный полиморфизм (rs1049353) с потенциальными последствиями для потери веса. Существует связь аллеля A с улучшением резистентности к инсулину вследствие снижения массы тела после лечения лираглутидом у пациентов с ожирением и СД 2. У лиц, не являющихся носителями аллеля A, наблюдалась нормализация уровня холестерина после снижения массы тела [17]. Носители G-аллеля rs7202877 в *CTRB1/2* не показали лучшего ответа на лечение лираглутидом с точки зрения гликемического контроля и снижения веса [39].

Заключение

Полиморфизм генов *GLP1R*, *TCF7L2*, *CNR1*, *SORCS1*, *WFS1*, *PPARD*, *CTRB1/2* может оказывать влияние на течение и терапию СД 2 и МС. Однонуклеотидные замены в

некоторых участках данных генов могут как понижать, так и повышать клиническую эффективность терапии СД 2 и МС с помощью агонистов ГПП-1: эксенатида, лираглутида. Данных о роли генетических вариаций в эффективности терапии другими агонистами ГПП-1 не найдено.

Большое количество данных о влиянии полиморфизмов различных генов указывает на необходимость проведения генетического тестирования для повышения эффективности терапии агонистами рецептора ГПП-1. Это может способствовать персонализированному, более эффективному и безопасному лечению СД 2 и ожирения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.Л. Головина – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; И.Р. Гришкевич – поиск и анализ литературы, обработка результатов исследования; О.Е. Ваизова – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи, ответственность за целостность содержания

статьи; Ю.Г. Самойлова – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи; Д.В. Подчинова – анализ литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания; М.В. Матвеева – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Д.А. Кудлай – анализ полученных результатов и их описания в рукописи, научное редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Evgenya L. Golovina – concept and design of research, data analysis and interpretation, content verification; Ivan R. Grishkevich – literature search and analysis, processing of research results; Olga E. Vaizova – development of the concept and design of the study, verification of intellectual content, approval of the final version of the manuscript; Iuliia G. Samoilova – development of the concept and design of the study, final approval of the manuscript for publication; Darja V. Podchinova – analysis of literature, verification of intellectual content; Mariia V. Matveeva – justification of manuscript, verification of intellectual content; Dmitry A. Kudlay – analysis of the obtained results and their descriptions in the manuscript, scientific editing of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1-го типа
МС – метаболический синдром
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ЭПР – эндоплазматический ретикулум
SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):111-6 [Demidova TYu. Vascular complications of type 2 diabetes mellitus beyond glycemic control]. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):111-16 (in Russian)].
2. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения. *Доктор.Ру*. 2020;19(2):6-12 [Demidova TYu, Kozhevnikov AA. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: limitless potential applications]. *Doktor.Ru*. 2020;19(2):6-12 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12
3. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А. Исследование антропометрических, метаболических параметров и когнитивных функций у пациентов с ожирением на фоне снижения массы тела при проведении терапии препаратом лираглутид 3 мг. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(4):21-5 [Samoilova YuG, Matveeva MV, Oleynik OA. Anthropometric, metabolic parameters and cognitive functions investigation in patients with obesity treated with liraglutide 3 mg. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2022;11(4):21-5 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2022-11-4-00-00
4. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):286-98 [Galstyan GR, Karataeva EA, Yudovich EA. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):286-98 (in Russian)].
5. Stoffel M, Espinosa R 3rd, Le Beau MM, Bell GI. Human glucagon-like peptide-1 receptor gene. Localization to chromosome band 6p21 by fluorescence in situ hybridization and linkage of a highly polymorphic simple tandem repeat DNA polymorphism to other markers on chromosome 6. *Diabetes*. 1993;42(8):1215-8. DOI:10.2337/diab.42.8.1215
6. Tokuyama Y, Matsui K, Egashira T, et al. Five missense mutations in glucagon-like peptide 1 receptor gene in Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66(1):63-9. DOI:10.1016/j.diabres.2004.02.004
7. Sathananthan A, Man CD, Micheletto F, et al. Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in nondiabetic subjects: a pilot study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2074-6. DOI:10.2337/dc10-0200
8. Shalaby SM, Zidan HE, Shokry A, et al. Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients. *J Gene Med*. 2017;19(9-10):10.1002/jgm.2973. DOI:10.1002/jgm.2973
9. Li W, Li P, Li R, et al. GLP1R Single-Nucleotide Polymorphisms rs3765467 and rs10305492 Affect β Cell Insulin Secretory Capacity and Apoptosis Through GLP-1. *DNA Cell Biol*. 2020;39(9):1700-10. DOI:10.1089/dna.2020.5424
10. El Eid L, Reynolds CA, Tomas A, Jones B. Biased agonism and polymorphic variation at the GLP-1 receptor: Implications for the development of personalised therapeutics. *Pharmacol Res*. 2022;184:106411. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106411
11. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2021;70(6):1220-8. DOI:10.2337/db20-0573
12. Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283:8723-35. DOI:10.1074/jbc.M706105200
13. Shu L, Matveyenko AV, Kerr-Conte J, et al. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Genet*. 2009;18:2388-99. DOI:10.1093/hmg/ddp178
14. Pilgaard K, Jensen CB, Schou JH, et al. The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones, reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia*. 2009;52(7):1298-307. DOI:10.1007/s00125-009-1307-x
15. Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription

- factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia*. 2007;50(12):2443-50. DOI:10.1007/s00125-007-0753-6
16. De Miguel-Yanes JM, Manning AK, Shrader P, et al. Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes and coronary heart disease. *Obesity*. 2011;19:2031-7. DOI:10.1038/oby.2011.135
 17. De Luis DA, Ovalle HF, Soto GD, et al. Role of genetic variation in the cannabinoid receptor gene (CNR1) (G1359A polymorphism) on weight loss and cardiovascular risk factors after liraglutide treatment in obese patients with diabetes mellitus type 2. *J Investig Med*. 2014;62:324-7. DOI:10.2310/JIM.0000000000000032
 18. Huang G, Buckler-Pena D, Nauta T, et al. Insulin responsiveness of glucose transporter 4 in 3T3-L1 cells depends on the presence of sortilin. *Mol Biol Cell*. 2013;24(19):3115-22. DOI:10.1091/mbc.E12-10-0765
 19. Yau B, Blood Z, An Y, et al. Type 2 diabetes-associated single nucleotide polymorphism in Sorcs1 gene results in alternative processing of the Sorcs1 protein in INS1 β -cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):19466. DOI:10.1038/s41598-019-55873-6
 20. Goodarzi MO, Lehman DM, Taylor KD, et al. SORCS1: a novel human type 2 diabetes susceptibility gene suggested by the mouse. *Diabetes*. 2007;56(7):1922-9. DOI:10.2337/db06-1677
 21. Hrovat A, Kravos NA, Goričar K, et al. SORCS1 polymorphism and insulin secretion in obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):395-8. DOI:10.3109/09513590.2015.1126818
 22. Takei D, Ishihara H, Yamaguchi S, et al. WFS1 protein modulates the free Ca(2+) concentration in the endoplasmic reticulum. *FEBS Lett*. 2006;580(24):5635-40. DOI:10.1016/j.febslet.2006.09.007
 23. Rendtorff ND, Lodahl M, Boulahbel H, et al. Identification of p.A684V missense mutation in the WFS1 gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155:1298-313. DOI:10.1002/ajmg.a.33970
 24. Yamada T, Ishihara H, Tamura A, et al. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta-cells. *Hum Mol Genet*. 2006;15(10):1600-9. DOI:10.1093/hmg/ddl081
 25. Schäfer SA, Müssig K, Staiger H, et al. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia*. 2009;52(6):1075-82. DOI:10.1007/s00125-009-1344-5
 26. Song J, Li N, Hu R, et al. Effects of PPAR δ gene variants on the therapeutic responses to exenatide in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:949990. DOI:10.3389/fendo.2022.949990
 27. Bojic LA, Telford DE, Fullerton MD, et al. PPAR δ activation attenuates hepatic steatosis in Ldlr $^{-/-}$ mice by enhanced fat oxidation, reduced lipogenesis, and improved insulin sensitivity. *J Lipid Res*. 2014;55(7):1254-66. DOI:10.1194/jlr.M046037
 28. Zarei M, Aguilar-Recarte D, Palomer X, Vázquez-Carrera M. Revealing the role of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2021;114:154342. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154342
 29. Tang L, Lü Q, Cao H, et al. PPAR δ rs2016520 polymorphism is associated with metabolic traits in a large population of Chinese adults. *Gene*. 2016;585(2):191-5. DOI:10.1016/j.gene.2016.02.035
 30. 't Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes*. 2013;62(9):3275-81. DOI:10.2337/db13-0227
 31. Florez JC. Pharmacogenetic perturbations in humans as a tool to generate mechanistic insight. *Diabetes*. 2013;62(9):3019-21. DOI:10.2337/db13-0871
 32. Chedid V, Vijayvargiya P, Carlson P, et al. Allelic variant in the glucagon-like peptide 1 receptor gene associated with greater effect of liraglutide and exenatide on gastric emptying: A pilot pharmacogenetics study. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(7):e13313. DOI:10.1111/nmo.13313
 33. Yu M, Wang K, Liu H, Cao R. GLP1R variant is associated with response to exenatide in overweight Chinese Type 2 diabetes patients. *Pharmacogenomics*. 2019;20(4):273-7. DOI:10.2217/pgs-2018-0159
 34. Ferreira MC, da Silva MER, Fukui RT, et al. Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:10. DOI:10.1186/s13098-019-0401-6
 35. Zhou LM, Xu W, Yan XM, et al. Association between SORCS1 rs1416406 and therapeutic effect of exenatide. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(18):1415-9 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.18.013
 36. Pereira MJ, Lundkvist P, Kamble PG, et al. A Randomized Controlled Trial of Dapagliflozin Plus Once-Weekly Exenatide Versus Placebo in Individuals with Obesity and Without Diabetes: Metabolic Effects and Markers Associated with Bodyweight Loss. *Diabetes Ther*. 2018;9(4):1511-32. DOI:10.1007/s13300-018-0449-6
 37. De Luis DA, Diaz Soto G, Izaola O, Romero E. Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor. *J Diabetes Complicat*. 2015;29:595-8. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.02.010
 38. Jensterle M, Pirš B, Goričar K, et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):817-24. DOI:10.1007/s00228-015-1868-1
 39. Kyriakidou A, Kyriazou AV, Koufakis T, et al. Clinical and Genetic Predictors of Glycemic Control and Weight Loss Response to Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes. *J Pers Med*. 2022;12(3):424. DOI:10.3390/jpm12030424

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

«Болезни сердца» профессора Д.Д. Плетнева (к переизданию монографии Д.Д. Плетнева «Болезни сердца», 1936 г.)

«Я книгу предпочту природе...»
(Михаил Кузмин)

А.Г. Чучалин, Е.В. Бобков✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен краткий обзор монографии одного из основоположников отечественной и мировой кардиологии Дмитрия Дмитриевича Плетнева «Болезни сердца» (1936 г.). В ней он обобщил свой клинико-экспериментальный подход к проблемам патологии сердца, разработал ряд ключевых проблем современной физиологии и медицины, ввел понятие о «функциональной единице» и «функциональном единстве всего организма», концепции экстракардиального генеза грудной жабы, дифференциального диагноза инфаркта миокарда левого и правого желудочков сердца, семиотики и лечения хронической сердечной недостаточности, функциональной диагностики нарушения ритма сердца. Все эти подходы и понятия давно вошли в классику мировой кардиологии.

Ключевые слова: Дмитрий Дмитриевич Плетнев, монография «Болезни сердца», функциональная единица, инфаркт миокарда правого желудочка, аритмии, сердечная недостаточность, капилляроскопия, водород

Для цитирования: Чучалин А.Г., Бобков Е.В. «Болезни сердца» профессора Д.Д. Плетнева (к переизданию монографии Д.Д. Плетнева «Болезни сердца», 1936 г.). Терапевтический архив. 2023;95(3):279–284. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202153

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Heart Diseases by Professor Dmitry D. Pletnev (for the reprint of D.D. Pletnev's monograph “Heart Diseases”, 1936)

Alexander G. Chuchalin, Eugeny V. Bobkov✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a brief review of Heart Diseases (1936), the monograph by one of the founders of domestic and world cardiology Dmitry Dmitrievich Pletnev. In the monograph, he summarized his clinical and experimental approach to the issues of heart diseases, addressed several fundamental problems of modern physiology and healthcare, introduced the concept of “functional unit” and “functional unity of the whole body”, the concept of the extracardiac genesis of the chest pain, differential diagnosis of left and right ventricle myocardial infarction, semiotics and treatment of chronic heart failure, functional diagnosis of heart arrhythmias. All these approaches and concepts have long been included in the classics of world cardiology.

Keywords: Dmitry Dmitrievich Pletnev, monograph “Heart Diseases”, functional unit, myocardial infarction of the right ventricle, arrhythmias, heart failure, capillaroscopy, hydrogen

For citation: Chuchalin AG, Bobkov EV. Heart Diseases by Professor Dmitry D. Pletnev (for the reprint of D.D. Pletnev's monograph “Heart Diseases”, 1936). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):279–284. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202153

Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1872–1941) – выдающийся русский терапевт, по праву относится к одному из основоположников отечественной кардиологии. С его именем связано возникновение одной из наиболее ярких отечественных терапевтических школ (Д.Д. Плетнев – А.Л. Мясников – Е.И. Чазов). Дмитрий Дмитриевич опубликовал более 100 оригинальных исследований по вопросам аритмологии, инфаркта миокарда, аневризм аорты и сердца, сифилиса сердечно-сосудистой системы, лечению

сердечной недостаточности. Среди них его главный труд – монография «Болезни сердца» (1936 г.), фундаментальное руководство, где обобщены основные принципы методологии и понятия о функциональном единстве организма и в котором можно найти исчерпывающие ответы на проблемные вопросы современной кардиологии.

В декабре 2021 г. в московской городской клинической больнице имени Д.Д. Плетнева состоялась мемориальная научно-практическая конференция¹, посвященная

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бобков Евгений Валерьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та.
E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6343-5771

✉ **Eugeny V. Bobkov.** E-mail: pulmomoskva@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-6343-5771

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та, председатель правления Российского респираторного общества.
ORCID: 0000-0002-6808-5528

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-6808-5528

¹https://rsmu.ru/structure/edu-dept/fdpo/vse-novosti/news-page/?tx_news_pi1%5Bnews%5D=9706&tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=6217034df3ddd252fbfa7f2be264a0f8. Ссылка активна на 24.11.2022.

150-й годовщине со дня рождения выдающегося российского врача-кардиолога и ученого Дмитрия Дмитриевича Плетнева. В конференции приняли участие сотрудники кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (заведующий – академик РАН А.Г. Чучалин), кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» (заведующий – профессор В.И. Трофимов) и др. В ходе конференции участники высказались о целесообразности переиздания его монографии «Болезни сердца», выпущенной Государственным издательством биологической и медицинской литературы в 1936 г.

Вот уже несколько лет на базе больницы действует **кафедральный музей Д.Д. Плетнева**, в котором собраны научные труды, учебные пособия и статьи, написанные профессором Д.Д. Плетневым в разные годы, представлены документы по судебному процессу над ним (в 1937 г. его обвинили в использовании «вредительских» методов лечения, реабилитирован посмертно). Особое место среди этих материалов занимает и его монография «Болезни сердца» (1936 г.) [1]. Причины, побудившие к принятию решения о повторном ее издании², – не только дань уважения к достоинству личности Д.Д. Плетнева, но и потребность раскрыть перед современным читателем глубину его научного познания медицины. В ряде направлений Д.Д. Плетнев опередил существовавшие знания, в частности – в области патологии, клинической медицины, построении диагностических алгоритмов.

Монография Д.Д. Плетнева «Болезни сердца» опубликована более 80 лет тому назад, но и сегодня сохраняет свою актуальность. В ней содержатся ответы на многие важнейшие вопросы современной клинической медицины. Для практических врачей она по-прежнему является руководством по ведению пациентов с заболеваниями сердца и сосудистой системы; для студентов – это идеальный учебник, к которому следует прибегать начиная с III–VI курса, а для преподавателей – замечательное методическое руководство к семинарам по одному из наиболее сложных разделов медицины – кардиологии. Наконец, монография является уникальным справочным пособием для врачей многих специальностей – пульмонологов, гепатологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, неврологов, психиатров и историков медицины. Книга достаточно современна, написана блестящим русским языком, отличается четким и логичным изложением материала, богато иллюстрирована электро- и рентгенограммами, таблицами, схемами и рисунками.

В своей работе врач-клиницист Д.Д. Плетнев руководствовался лучшими традициями российских медицинских школ и прежде всего московской школы Григория Антоновича Захарьина («клиницист-эмпирик», по Д.Д. Плетневу), этическую основу которой составляли принципы «гипократовского» патернализма. До наших дней дошел разработанный им оригинальный метод расспроса больного (так называемый анамнестический метод Захарьина). Важнейшим принципом работы врача московской школы стало и тщательное клиническое обследование непосредственно «у постели больного».

Петербургская школа, основополагающим принципом которой стал строго научный подход (функциональный, клиничко-экспериментальный), основана С.П. Боткиным («клиницист-физиолог», по Д.Д. Плетневу). Все самые современные научные достижения, внедряемые в клиниках Германии, Франции и других европейских стран, являлись объектом тщательного изучения. Решался вопрос об их применении в российских больницах. Лучшие достижения этих двух прогрессивных школ составили основу деятельности Д.Д. Плетнева. Об этом он сам написал в своем небольшом по объему эссе «Русские терапевтические школы. Захарьин, Боткин, Остроумов – основоположители русской клинической медицины» (1923 г.) [2]. Изучая монографию «Болезни сердца», мы встречаем сочетание этих подходов – точное изложение научных фактов фундаментальной медицины и тонкое клиническое мастерство в описании симптоматиологии того или иного заболевания.

Прежде чем приступить к анализу содержательной части монографии Д.Д. Плетнева, следует отметить еще одну важную особенность: в ней он часто цитирует работы своих учеников³. Так, он приводит данные В.Г. Попова, впоследствии долгие годы занимавшего должность главного кардиолога 4-го Главного управления Минздрава СССР, полученные при исследовании роли адреналина в регуляции сосудистого тонуса. Также цитируется работа по изучению поражения сосудов при вторичном сифилисе, выполненная ординатором клиники П.Е. Лукомским. Он овладел методом капилляроскопии и применял его для исследования состояния сосудов. Впоследствии, уже будучи академиком, П.Е. Лукомский использовал эти знания при разработке методов лечения кардиогенного шока. К своим ученикам Дмитрий Дмитриевич относился с большой теплотой и ответственностью. Будучи ложно обвиненным в поддержке «антисоветского правотроцкистского блока» (1938 г.)⁴, он отдавал себе отчет в том, что нужно сделать все возможное для защиты своих учеников и заложенного им научного направления. Незадолго до ареста он предотвратил возможные репрессии в отношении одного из своих самых талантливых учеников А.Л. Мясникова, направив того к Г.Ф. Лангу в г. Ленинград и снабдив его рекомендательным письмом. А.Л. Мясников всю жизнь оставался глубоко благодарен учителю и эти чувства передал уже своему ученику – академику Евгению Ивановичу Чазову [3].

Книга Д.Д. Плетнева «Болезни сердца» появилась в 1936 г. и подвела итоги целого этапа (1920-е – 1-я половина 1930-х годов) исследований советских и зарубежных авторов по проблемам физиологии и патологии сердца. Автор остается верен своим клиничко-экспериментальному, интегративному, психосоматическому, персонифицированному и междисциплинарному подходам к изучению патологии человека.

В то время когда Д.Д. Плетнев работал над монографией «Болезни сердца», в мире проводились масштабные исследования в области нейрофизиологии и психосоматики. Клеточная теория Шванна–Шлейдена–Вирхова оказалась в тени. Заслуга Плетнева состояла в том, что он одним из первых в мире осознал необходимость объединения клеточной и нейрофизиологической теорий. Он впервые

²Книга выпущена на средства академика РАН, профессора А.Г. Чучалина, является репринтным изданием и содержит незначительные редакторские правки.

³Среди многочисленных учеников Д.Д. Плетнева следует назвать имена профессоров М.С. Вовси, Б.А. Егорова, П.Е. Лукомского, В.Г. Попова, Л.П. Прессмана, О.И. Сокольниковой, А.З. Чернова, А.Л. Мясникова и др.

⁴В июне 1937 г. Д.Д. Плетнев был арестован по ложному доносу, в марте 1938 г. осужден. Через 47 лет Решением Пленума Верховного Совета СССР от 5 апреля 1985 г. Д.Д. Плетнев реабилитирован посмертно.

вводит понятие *функциональной единицы* и рассуждает о *функциональном единстве всего организма* [1, с. 22], приводит доказательства того, как нервная система может влиять на функции нейроэпителлия или воздействия гормонально активных субстанций. Концепция *функциональной единицы* интересна и с точки зрения философии науки. Это направление (теория функциональных систем) в последующем развито академиком П.К. Анохиным в качестве одной из фундаментальных теорий медицины. Д.Д. Плетнев использовал этот научный подход для обогащения клинической практики более глубоким представлением о болезни человека (учение об «антропатологии»). Этот подход отчетливо прослеживается в клинических наблюдениях Плетнева, в которых он излагает системный анализ той или иной болезни, ставит во главу угла человека как цельную личность.

В теории функциональной единицы большая роль отводится биологии клетки, автора интересует связь нейро-рецепторов с функцией цито- и протоплазмы. Достаточно подробно излагается вопрос равновесия при обмене кислот и щелочей. Д.Д. Плетнев проводит глубокий, даже с позиций современных представлений, анализ нарушений гомеостаза. Впервые в СССР он начинает использовать в расчетах кислотно-основного баланса формулу Гендерсона-Гассельбаха. Исследуя обмен угольной кислоты, водорода, электролитов (калия, натрия и хлора), Д.Д. Плетнев демонстрирует их диагностическую значимость в зависимости от того, сформировался ацидоз или же алкалоз. Автор обсуждает внутриклеточный и межклеточный метаболизм электролитов, угольной кислоты, воды и белков при хронической сердечной недостаточности (ХСН), подчеркивая их диагностическое значение в соответствующей главе монографии. Свои глубокие фундаментальные знания Д.Д. Плетнев применяет в разработке методов диагностики и лечения заболеваний сердца. Поражает его удивительное научное предвидение диагностической и терапевтической ценности водорода. В современной медицинской практике активно исследуется роль атомарного и молекулярного водорода при целом ряде заболеваний, включая постковидный синдром [4].

Целый ряд других актуальных вопросов рассмотрен в главе, посвященной анатомии и физиологии сердца. Широко цитируются классические работы в этой области. Д.Д. Плетнев с большим уважением относится к исследованиям Э.Г. Старлинга (Е.Н. Starling, 1866–1927), в особенности по изучению потребления кислорода и элиминации углекислоты сердечной мышцей в состоянии покоя и при физической нагрузке. Безупречный уровень проведения эксперимента, продемонстрированный Э.Г. Старлингом, не мог не вызвать восхищения Д.Д. Плетнева. Исследуя функцию кардиомиоцитов, автор пришел к выводу, что сердечная мышца работает 9 ч в сутки и 15 ч отдыхает. На самом деле сердце работает у человека всю жизнь. Речь идет о конкретном кардиомиоците, который при утомлении перестает функционировать на короткое время. Процесс утомления связан с накоплением молочной кислоты и ацидотическими изменениями кислотно-основного равновесия. В 1930-е годы проблема утомления широко обсуждалась патофизиологами. В известном руководстве по патофизиологии (энциклопедическое издание, подготов-

ленное Александром Александровичем Богомольцем) этой теме отведена специальная глава [5]. В ней, в частности, рассматриваются данные о функциональной активности гломерулярного аппарата почек. Показано, что каждая капсула Боумена–Шумлянского активно функционирует около 20 с и отдыхает (не функционирует) следующие 40 с. И так – по каждой функциональной единице, включая кардиомиоцит. Д.Д. Плетнев использовал эту информацию и показал, что утомленный миокард вынужден работать дольше и меньше находится в неактивной фазе.

В разделе, посвященном кровообращению, автор активно обсуждает роль так называемого периферического сердца. Достижением трудов Д.Д. Плетнева и его сотрудников явилось внедрение *капилляроскопии*⁵, которая позволила визуализировать функциональное состояние венул и капилляров. С помощью капилляроскопии Д.Д. Плетнев и его сотрудники открыли такие феномены, как замедление кровотока изначально в венулах, а при прогрессировании нарушений кровообращения – в капиллярах. Автором в эксперименте и у больных с ХСН описан феномен стаза эритроцитов в капиллярах, который в настоящее время определяется как «сладж-синдром». Д.Д. Плетнев подчеркивал, что гиперемия кожных покровов при сепсисе – это эффект вазодилатации, которая быстро сменяется ишемической бледностью кожных покровов, наступающей вследствие спазма сосудов и стаза кровотока. Впоследствии реакция капиллярной сети на разные вазоактивные вещества стала объектом исследования при производстве фармакологических препаратов. Так, роль адреналина в капиллярном кровотоке описана аспирантом клиники В.Г. Поповым; ординатор П.Е. Лукомский с помощью капилляроскопии исследовал эффективность противосифилитической терапии.

Д.Д. Плетнева всегда интересовал вопрос о соотношении субъективного и объективного в науке, иными словами – насколько жалоба больного соответствует патологическим изменениям, наступающим вследствие болезни. Он приводит слова Людвиг Андреаса фон Фейербаха: «Я ощущаю и мыслю вовсе не как субъект, противостоящий объекту, а как субъект-объект, как действительное материальное существо» [1, с. 77]. Один из вопросов, интересовавших Плетнева, связан с изучением механизма развития боли, в первую очередь при коронарной болезни сердца. Он проводил многочисленные исследования на изолированных органах и животных моделях, а полученные данные применял на практике. Постепенно Д.Д. Плетнев пришел к выводу о том, что боль при грудной жабе может иметь как коронарогенное, так и некоронарогенное происхождение. На основании этого предложены хирургические операции на симпатических ганглиях при резистентной к медикаментозной терапии стенокардии. Как клиницист Д.Д. Плетнев тонко чувствовал разницу в происхождении одышки у пациента с заболеванием сердца и таковой при бронхиальной астме. В то время важным являлось предложить дифференциально-диагностический алгоритм одышки, что и сделано Д.Д. Плетневым. Используя данные экспериментальной медицины, нейрофизиологии, клеточной биологии, биохимии, Д.Д. Плетнев экстраполирует их на клинические симптомы одышки различного генеза и расширяет горизонт знания читателя о природе вызывающих ее заболеваний.

⁵Сегодня метод компьютерной капилляроскопии переживает «второе рождение» и позволяет осуществлять визуальную идентификацию капиллярного кровотока в динамике, с определением типа капилляров, их диаметров и скорости кровотока с помощью пакета прикладных программ.

Актуальный по сегодняшний день раздел «Аритмии» написан Д.Д. Плетневым, с одной стороны, простым и ясным языком, с другой – содержит достаточно сложную научную терминологию, отражающую самые современные знания того периода⁶. Пожалуй, это лучшая трактовка аритмий в отечественной литературе. Гармонично описаны все формы аритмий, особое внимание уделено мерцательной аритмии – *pulsus irregularis perpetuus*, названной так Х. Херрингом (Н.Е. Hering, 1866–1948). В российской терапевтической школе мерцательная аритмия впервые обсуждалась в клинических лекциях С.П. Боткина. Огромная заслуга Д.Д. Плетнева как основоположника российской аритмологии состоит в том, что он, основываясь на данных клинической электрокардиографии, впервые провел системный анализ аритмий, обосновал критерии установления электрокардиографического диагноза и определил прогноз при нарушениях ритма сердечных сокращений. Д.Д. Плетнев обсуждает тему внезапной смерти при заболеваниях сердца и подчеркивает неблагоприятный прогноз при желудочковой тахикардии. Известно, что А.М. Горький, которого перед смертью лечил Д.Д. Плетнев, умер от посттриппозной геморрагической пневмонии. В истории болезни А.М. Горького осталась запись профессора о том, что мерцательная аритмия преходящего характера связана с развитием острого легочного сердца на фоне пневмонии. Эта мысль демонстрирует высочайший профессиональный уровень Д.Д. Плетнева⁷.

В разделе «Недостаточность сердца» рассмотрены синдромы острой и хронической сердечной недостаточности. В настоящее время в медицинской практике для оценки ХСН прибегают к функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), основу которой составляют клинические критерии. В нашей стране аналогом классификации НУНА является классификация В.Х. Василенко – Н.Д. Стражеско (1935 г.), представленная во всех отечественных руководствах и учебниках по кардиологии. Вклад Д.Д. Плетнева (в полемику с представителями киевской школы кардиологов) оказался не менее значительным. Так, он разделял систолическую и диастолическую дисфункцию левого желудочка и проводил дифференциальный диагноз между левожелудочковой и правожелудочковой недостаточностью. Особое место занимает разработанная Д.Д. Плетневым трактовка синдрома ХСН. В ней автор реализует принцип функционального единства человеческого организма и раскрывает несколько клинических проявлений сердечной недостаточности, рекомендуя оценивать функцию возбудимости миокарда, раздражимость, сократимость, проводимость и тоничность. Подобный подход позволяет клиницисту оценить проявления ряда синдромов: Д.Д. Плетнев последовательно, с большим мастерством дает оценку миоэластическому, кардиоэластическому, гепатокардиальному синдромам, а при более тяжелых проявлениях сердечной недостаточности – гепатокардиоренальному, кардиопульмональному, кардио-эндокринному, а также неврокардиальному (вегетативно-кардиальный, психокардиальный, психовегетативно-кардиальный) синдромам. Подчеркивается, что конкретный симптомокомплекс проявляется у больного человека не изолированно, а чаще всего в совокупности

и индивидуальной неповторимости клинических проявлений ХСН. С тех пор, как представлена классификация сердечной недостаточности Д.Д. Плетнева, прошло более 80 лет. Однако современное врачебное сообщество только приблизилось к трактовке сердечной недостаточности как синдрома, охватывающего функциональное единство всего организма. Д.Д. Плетнев подробно разбирает процесс нарушения венозного кровообращения в печени и отмечает стадийность патоморфологических изменений печеночной паренхимы. В отдельную рубрику выделен гепатоспленокардиальный синдром; подчеркивается нарушение обмена билирубина и снижение числа эритроцитов (развитие признаков гиперспленизма). Автор подчеркивает, что в 1930-е годы природа развития билирубинемии и анемии оставалась неясной. В диагностическом процессе Д.Д. Плетнев вновь большую роль отводит капилляроскопии, демонстрируя на начальных этапах развития сердечной недостаточности замедление кровотока по венулам; в случае прогрессирования сердечной недостаточности в патологический процесс включаются капилляры, в которых можно наблюдать образование тромбов. Описанная патологическая картина капиллярного кровообращения характерна не только для сердечной недостаточности. Похожие изменения происходят при сепсисе, а также при вторичном сифилисе с поражением сердечной мышцы.

С дидактической точки зрения безусловно и даже художественно написаны разделы монографии, относящиеся к частной патологии сердечно-сосудистой системы. Детально описаны пороки сердца – как врожденные, так и приобретенные. Автор подчеркивает, что изолированные пороки сердца встречаются реже, чем их комбинации. Приводятся данные Э. Ромберга, которые свидетельствуют о том, что почти у 67% умерших вследствие сердечной недостаточности на фоне ревматизма наблюдались комбинированные пороки. Сотрудник клиники И.Ф. Кофанов в прозектуре, которую возглавлял В.Т. Талалаев, получил аналогичные данные [1, с. 180].

Хотелось бы привлечь внимание к творческому содружеству Д.Д. Плетнева и В.Т. Талалаева, обогатившему каждого из них. Они вместе работали в МОНКИ, на базе которого Д.Д. Плетнев создал Институт экспериментальной терапии. Особенно плодотворным это сотрудничество оказалось при изучении ревматизма и приобретенных пороков сердца. Он много и плодотворно работал с Г.Ф. Лангом (Д.Д. Плетнев, приезжая в Ленинград, останавливался у Г.Ф. Ланга, в клинике которого проводились их совместные обходы), В.Т. Талалаевым, и они оставались благодарны ему за это сотрудничество. Кроме ревматизма, ученых интересовали такие проблемы, как сепсис, септический эндокардит инфекционной и неинфекционной природы. Параллельно следует отметить, что Д.Д. Плетнев обладал непростым характером, любил шутить и умел дискутировать, причем его оппоненты часто уступали ему в эрудиции. В книге «Болезни сердца» мы также можем встретить стихотворные цитаты, например из трагедии В. Шекспира «Юлий Цезарь».

Вершиной мастерства профессора Д.Д. Плетнева явились его классические работы по описанию инфаркта миокарда. В этом контексте его имя должно стоять в одном

⁶В 1906 г. он защитил докторскую диссертацию, посвященную нарушениям ритма сердца, экспериментальная часть которой выполнялась под руководством А.Б. Фохта и пражского профессора Э. Геринга.

⁷В 1984 г. судебно-медицинской лабораторией Министерства обороны СССР проведена повторная комиссия судебно-медицинская экспертиза по делу Д.Д. Плетнева с исследованием медицинских документов о болезни и смерти А.М. Горького. Академик АМН СССР А.Г. Чучалин входил в число инициаторов реабилитации и экспертов (как врач-пульмонолог) по этому делу.

ряду с именами таких выдающихся врачей, как У. Геберден (W. Heberden, 1710–1801), В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско, однако в течение многих десятилетий значительный вклад его в этой области замалчивался. Так, однажды во время утреннего обхода Д.Д. Плетнев выслушал доклад ординатора П.Е. Лукомского о больном, который находился в критическом состоянии. При этом не удавалось контролировать нестабильную гемодинамику. Д.Д. Плетнев обратил внимание на то, что больной при тяжелом поражении миокарда (по данным электрокардиографии) не занимает вынужденного положения ортопноэ, лежит горизонтально, испытывает боль в правом подреберье, которая усиливается при пальпации. При аускультации легких хрипы не выслушиваются. Д.Д. Плетнев предположил, что пациент переносит инфаркт миокарда правого желудочка сердца. Так впервые в истории медицины (в 1925 г.) установлен прижизненный диагноз инфаркта миокарда правых отделов сердца [6]. Д.Д. Плетнев и П.Е. Лукомский описали данное наблюдение и чуть позднее представили его на съезде терапевтов. Врачебное сообщество весьма сдержанно отнеслось к публикации и докладу Д.Д. Плетнева, причиной чего явилась информация о якобы политической неблагонадежности профессора.

В разделе «Грудная жаба» читатель встречает толкование Д.Д. Плетневым генеза инфаркта миокарда. Он пишет о том, что первое описание тромбоза коронарных артерий принадлежит А. Хаммеру (A. Hammer, 1818–1878). В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско разработали семиотику прижизненного диагноза грудной жабы и инфаркта. Основными симптомами, по мнению авторов, являются длительная боль (status anginosus) с явлениями упадка сердечной деятельности и развитием острой боли в брюшной полости (gastralgia). Д.Д. Плетневу удалось детально разработать семиотику дифференцированного диагноза остро развивающейся закупорки правой и левой венечных артерий сердца, точнее – образования инфаркта миокарда в правой и левой половинах сердца. Это выдающийся вклад ученого в историю изучения инфаркта миокарда, благодаря которому современный врач ориентирован на различные подходы к лечению инфаркта миокарда в зависимости от его локализации, в частности касающиеся ограниченного применения нитроглицерина у этих больных.

К сожалению, на страницах книги Д.Д. Плетнева отдельно не рассматривается проблема артериальной гипертензии, однако вызывает интерес отдельная статья профессора «Гипертония (опыт анализа ее генеза)», опубликованная в журнале «Врачебное дело» в 1935 г. и сохранившаяся в фондах Центральной научной медицинской библиотеки [7].

Несколько глав монографии посвящено описанию различных некоронарогенных болезней сердца – врожденных и приобретенных пороков сердца, заболеваний оболочек сердца, инфекционно-воспалительных процессов, кифосколиотической болезни. В этом разделе автор одним из первых формирует концепцию «легочного сердца», развивающегося, в частности, на фоне тромбоэмболии легочной артерии. Достаточно подробно описана клиническая картина массивной тромбоэмболии, которая по тогдашним меркам являлась фатальной, неизлечимой болезнью. Неизлечимые состояния того периода сегодня успешно лечатся, однако классическое описание клинической картины наиболее распространенных сердечных заболеваний остается неизменным. Следует добавить, что Д.Д. Плетневым детально рассмотрены такие клинические проблемы, как поражение сердца при климатсе, ожирении, беремен-

ности, нарушении функции щитовидной железы, травмах грудной клетки.

В разделе «Терапия» Д.Д. Плетнев детально рассматривает препараты группы наперстянки: «Наперстянку часто полезно комбинировать с строфантом или другими сердечными средствами» [1, с. 359]. Он ссылается на работы немецких и французских врачей, в национальных фармакопеех которых значились комбинированные препараты группы наперстянки и строфанта. Д.Д. Плетнев детально изучает литературные источники и неоднократно в своей практике применяет эту комбинацию у тяжелых больных, в частности – при лечении А.М. Горького. Так, в его истории болезни сохранились записи о развитии синкопального состояния у писателя на фоне приступа мерцательной аритмии, при котором Д.Д. Плетнев назначил комбинацию наперстянки и строфанта. Позже, во время судебного процесса по громкому делу «антисоветского троцкистского блока» (1938 г.), главный прокурор СССР А.Я. Вышинский, исходя из конкретной клинической картины болезни, на основании заключения «врачей-экспертов», инкриминировал Д.Д. Плетневу умышленное убийство писателя. Эти данные официально приведены в протоколе допроса.

Итак, почти через 85 лет после первой публикации мы имеем возможность вновь открыть для себя монографию Д.Д. Плетнева «Болезни сердца». В ней он обобщил свой клинко-экспериментальный подход к проблемам патологии сердца, разрабатывая ряд ключевых проблем современной физиологии и кардиологии, таких как понятие о «функциональной единице» и «функциональном единстве всего организма», концепции экстракардиального генеза грудной жабы, дифференциального диагноза инфаркта миокарда левого и правого желудочков сердца, семиотики и лечения сердечной недостаточности, функциональной диагностики нарушения ритма сердца, которые вошли в классику мировой кардиологии.

Многие десятилетия врачи не имели доступа к этой замечательной книге, однако сегодня она переиздана, и мы вновь получаем уникальную возможность познакомиться с вершиной творчества и научным предвидением выдающегося российского врача, исследователя и педагога.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

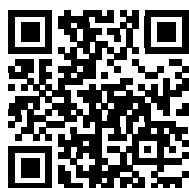
Список сокращений

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плетнев Д.Д. Болезни сердца. М.: Научно-практический журнал «Пульмонология». Изд. 2-е, доп., 2022 [Pletnev DD. Bolezni serdtsa. Moscow: Nauchno-prakticheskii zhurnal "Pul'monologiya". Izd. 2-ye, dop., 2022 (in Russian)].
2. Плетнев Д.Д. Русские терапевтические школы. Захарьин. Боткин. Остроумов. М.-Петроград: Издательство Л.Д. Френкель, 1923 [Pletnev DD. Russkiiye terapevticheskiye shkoly. Zakhar'in. Botkin. Ostroumov. Moscow-Petrograd: Izdatel'stvo LD Frenkel', 1923 (in Russian)].
3. Чучалин А.Г. Российская терапевтическая школа: Д.Д. Плетнев, А.Л. Мясников, Е.И. Чазов. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):4-7 [Chuchalin AG. Russian Therapeutic School: D.D. Pletnev, A.L. Myasnikov, E.I. Chazov. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(6):4-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000212
4. Шогенова Л.В., Тье Т.Ч., Крюкова Н.О., и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2986 [Shogenova LV, Truong Thi Tuet, Kryukova NO, et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2986 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2986
5. Руководства по патологической физиологии (в 3 т., 1935–1937; Сталинская премия 1941) [Rukovodstva po patologicheskoi fiziologii (v 3 t., 1935–1937; Stalinskaia premiia 1941) (in Russian)].
6. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. К 95-летию первого описания инфаркта миокарда правого желудочка. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):348-51 [Chuchalin AG, Bobkov EV. On the 95th anniversary of the first description of right ventricular myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):348-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200663
7. Баранова И.А. Комментарии к статье профессора Д.Д. Плетнева «Гипертония (опыт анализа ее генеза)». *Пульмонология*. 2022;32(2 Прил.):27-9 [Baranova IA. Comments on the article by Professor Dmitry D. Pletnev "Hypertension (the experience of analyzing its genesis)". *Pulmonologiya*. 2022;32(2 Прил.):27-29 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-2S-27-29

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2022



OMNIDOCTOR.RU